

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-508723

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)9月28日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 273/00		9283-4C	
A 6 1 K 31/395	AD X	9454-4C	
C 0 7 C 229/22		7537-4H	
229/34		7537-4H	
231/02			

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-501102
(86) (22) 出願日	平成5年(1993)6月7日
(85) 翻訳文提出日	平成6年(1994)12月6日
(86) 国際出願番号	P C T / E P 9 3 / 0 1 4 3 6
(87) 国際公開番号	W O 9 3 / 2 5 5 4 3
(87) 国際公開日	平成5年(1993)12月23日
(31) 優先権主張番号	P 4 2 1 9 1 5 7 . 2
(32) 優先日	1992年6月11日
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)
(31) 優先権主張番号	P 4 3 1 7 4 5 8 . 2
(32) 優先日	1993年5月26日
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)

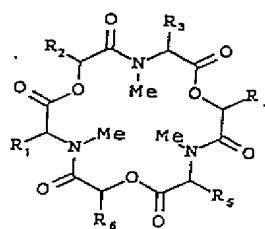
(71) 出願人	バイエル・アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国デー51368レーフェルク ーゼン (番地なし)
(72) 発明者	ボンゼ, ゲルハルト ドイツ連邦共和国5000ケルン80・ゲルス テンカンブ1
(72) 発明者	ロンダースハウゼン, ミヒヤエル ドイツ連邦共和国4006エルクラート2・ガ リライシュトラッセ11
(72) 発明者	ビシヨフ, エルビン ドイツ連邦共和国5600ブツベルタール1・ パールケシュトラッセ73
(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内寄生性生物を駆除するための18の環原子を有する環状デブシペプチドの利用, 18の環原子を有する新規環状デブシペプチド, ならびにそれらの製造のための方法

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I)



(I)

[式中、R<sup>1</sup>からR<sup>6</sup>までは、説明文において与えられる意味を有する] の18の環原子を有する環状デブシペプチドならびにそれらの光学異性体およびラセミ体の内寄生性生物を駆除するための医薬および獣医学的医療薬における利用、ならびにそれらの製造法、ならびに18の環原子を有する新規の環状デブシペプチドに関する。

CN1C(=O)OC(=O)C(R1)N(C)C(=O)OC(=O)C(R2)N(C)C(=O)OC(=O)C(R3)N(C)C(=O)OC(=O)C(R4)N(C)C(=O)OC(=O)C(R5)N1C(=O)OC(=O)C(R6)N(C)C(=O)OC(=O)C(R7)N(C)C(=O)OC(=O)C(R8)N(C)C(=O)OC(=O)C(R9)N1C(=O)OC(=O)C(R10)N(C)C(=O)OC(=O)C(R11)N(C)C(=O)OC(=O)C(R12)N1C(=O)OC(=O)C(R13)N(C)C(=O)OC(=O)C(R14)N(C)C(=O)OC(=O)C(R15)N1C(=O)OC(=O)C(R16)N(C)C(=O)OC(=O)C(R17)N(C)C(=O)OC(=O)C(R18)N1C(=O)OC(=O)C(R19)N(C)C(=O)OC(=O)C(R20)N(C)C(=O)OC(=O)C(R21)N(C)C(=O)OC(=O)C(R22)N1C(=O)OC(=O)C(R23)N(C)C(=O)OC(=O)C(R24)N(C)C(=O)OC(=O)C(R25)N1C(=O)OC(=O)C(R26)N(C)C(=O)OC(=O)C(R27)N(C)C(=O)OC(=O)C(R28)N1C(=O)OC(=O)C(R29)N(C)C(=O)OC(=O)C(R30)N(C)C(=O)OC(=O)C(R31)N(C)C(=O)OC(=O)C(R32)N1C(=O)OC(=O)C(R33)N(C)C(=O)OC(=O)C(R34)N(C)C(=O)OC(=O)C(R35)N(C)C(=O)OC(=O)C(R36)N1C(=O)OC(=O)C(R37)N(C)C(=O)OC(=O)C(R38)N(C)C(=O)OC(=O)C(R39)N(C)C(=O)OC(=O)C(R40)N1C(=O)OC(=O)C(R41)N(C)C(=O)OC(=O)C(R42)N(C)C(=O)OC(=O)C(R43)N(C)C(=O)OC(=O)C(R44)N1C(=O)OC(=O)C(R45)N(C)C(=O)OC(=O)C(R46)N(C)C(=O)OC(=O)C(R47)N(C)C(=O)OC(=O)C(R48)N1C(=O)OC(=O)C(R49)N(C)C(=O)OC(=O)C(R50)N(C)C(=O)OC(=O)C(R51)N(C)C(=O)OC(=O)C(R52)N1C(=O)OC(=O)C(R53)N(C)C(=O)OC(=O)C(R54)N(C)C(=O)OC(=O)C(R55)N(C)C(=O)OC(=O)C(R56)N1C(=O)OC(=O)C(R57)N(C)C(=O)OC(=O)C(R58)N(C)C(=O)OC(=O)C(R59)N(C)C(=O)OC(=O)C(R60)N1C(=O)OC(=O)C(R61)N(C)C(=O)OC(=O)C(R62)N(C)C(=O)OC(=O)C(R63)N(C)C(=O)OC(=O)C(R64)N1C(=O)OC(=O)C(R65)N(C)C(=O)OC(=O)C(R66)N(C)C(=O)OC(=O)C(R67)N(C)C(=O)OC(=O)C(R68)N1C(=O)OC(=O)C(R69)N(C)C(=O)OC(=O)C(R70)N(C)C(=O)OC(=O)C(R71)N(C)C(=O)OC(=O)C(R72)N1C(=O)OC(=O)C(R73)N(C)C(=O)OC(=O)C(R74)N(C)C(=O)OC(=O)C(R75)N(C)C(=O)OC(=O)C(R76)N1C(=O)OC(=O)C(R77)N(C)C(=O)OC(=O)C(R78)N(C)C(=O)OC(=O)C(R79)N(C)C(=O)OC(=O)C(R80)N1C(=O)OC(=O)C(R81)N(C)C(=O)OC(=O)C(R82)N(C)C(=O)OC(=O)C(R83)N(C)C(=O)OC(=O)C(R84)N1C(=O)OC(=O)C(R85)N(C)C(=O)OC(=O)C(R86)N(C)C(=O)OC(=O)C(R87)N(C)C(=O)OC(=O)C(R88)N1C(=O)OC(=O)C(R89)N(C)C(=O)OC(=O)C(R90)N(C)C(=O)OC(=O)C(R91)N(C)C(=O)OC(=O)C(R92)N1C(=O)OC(=O)C(R93)N(C)C(=O)OC(=O)C(R94)N(C)C(=O)OC(=O)C(R95)N(C)C(=O)OC(=O)C(R96)N1C(=O)OC(=O)C(R97)N(C)C(=O)OC(=O)C(R98)N(C)C(=O)OC(=O)C(R99)N(C)C(=O)OC(=O)C(R100)N1C(=O)OC(=O)C(R101)N(C)C(=O)OC(=O)C(R102)N(C)C(=O)OC(=O)C(R103)N(C)C(=O)OC(=O)C(R104)N1C(=O)OC(=O)C(R105)N(C)C(=O)OC(=O)C(R106)N(C)C(=O)OC(=O)C(R107)N(C)C(=O)OC(=O)C(R108)N1C(=O)OC(=O)C(R109)N(C)C(=O)OC(=O)C(R110)N(C)C(=O)OC(=O)C(R111)N(C)C(=O)OC(=O)C(R112)N1C(=O)OC(=O)C(R113)N(C)C(=O)OC(=O)C(R114)N(C)C(=O)OC(=O)C(R115)N(C)C(=O)OC(=O)C(R116)N1C(=O)OC(=O)C(R117)N(C)C(=O)OC(=O)C(R118)N(C)C(=O)OC(=O)C(R119)N(C)C(=O)OC(=O)C(R120)N1C(=O)OC(=O)C(R121)N(C)C(=O)OC(=O)C(R122)N(C)C(=O)OC(=O)C(R123)N(C)C(=O)OC(=O)C(R124)N1C(=O)OC(=O)C(R125)N(C)C(=O)OC(=O)C(R126)N(C)C(=O)OC(=O)C(R127)N(C)C(=O)OC(=O)C(R128)N1C(=O)OC(=O)C(R129)N(C)C(=O)OC(=O)C(R130)N(C)C(=O)OC(=O)C(R131)N(C)C(=O)OC(=O)C(R132)N1C(=O)OC(=O)C(R133)N(C)C(=O)OC(=O)C(R134)N(C)C(=O)OC(=O)C(R135)N(C)C(=O)OC(=O)C(R136)N1C(=O)OC(=O)C(R137)N(C)C(=O)OC(=O)C(R138)N(C)C(=O)OC(=O)C(R139)N(C)C(=O)OC(=O)C(R140)N1C(=O)OC(=O)C(R141)N(C)C(=O)OC(=O)C(R142)N(C)C(=O)OC(=O)C(R143)N(C)C(=O)OC(=O)C(R144)N1C(=O)OC(=O)C(R145)N(C)C(=O)OC(=O)C(R146)N(C)C(=O)OC(=O)C(R147)N(C)C(=O)OC(=O)C(R148)N1C(=O)OC(=O)C(R149)N(C)C(=O)OC(=O)C(R150)N(C)C(=O)OC(=O)C(R151)N(C)C(=O)OC(=O)C(R152)N1C(=O)OC(=O)C(R153)N(C)C(=O)OC(=O)C(R154)N(C)C(=O)OC(=O)C(R155)N(C)C(=O)OC(=O)C(R156)N1C(=O)OC(=O)C(R157)N(C)C(=O)OC(=O)C(R158)N(C)C(=O)OC(=O)C(R159)N(C)C(=O)OC(=O)C(R160)N1C(=O)OC(=O)C(R161)N(C)C(=O)OC(=O)C(R162)N(C)C(=O)OC(=O)C(R163)N(C)C(=O)OC(=O)C(R164)N1C(=O)OC(=O)C(R165)N(C)C(=O)OC(=O)C(R166)N(C)C(=O)OC(=O)C(R167)N(C)C(=O)OC(=O)C(R168)N1C(=O)OC(=O)C(R169)N(C)C(=O)OC(=O)C(R170)N(C)C(=O)OC(=O)C(R171)N(C)C(=O)OC(=O)C(R172)N1C(=O)OC(=O)C(R173)N(C)C(=O)OC(=O)C(R174)N(C)C(=O)OC(=O)C(R175)N(C)C(=O)OC(=O)C(R176)N1C(=O)OC(=O)C(R177)N(C)C(=O)OC(=O)C(R178)N(C)C(=O)OC(=O)C(R179)N(C)C(=O)OC(=O)C(R180)N1C(=O)OC(=O)C(R181)N(C)C(=O)OC(=O)C(R182)N(C)C(=O)OC(=O)C(R183)N(C)C(=O)OC(=O)C(R184)N1C(=O)OC(=O)C(R185)N(C)C(=O)OC(=O)C(R186)N(C)C(=O)OC(=O)C(R187)N(C)C(=O)OC(=O)C(R188)N1C(=O)OC(=O)C(R189)N(C)C(=O)OC(=O)C(R190)N(C)C(=O)OC(=O)C(R191)N(C)C(=O)OC(=O)C(R192)N1C(=O)OC(=O)C(R193)N(C)C(=O)OC(=O)C(R194)N(C)C(=O)OC(=O)C(R195)N(C)C(=O)OC(=O)C(R196)N1C(=O)OC(=O)C(R197)N(C)C(=O)OC(=O)C(R198)N(C)C(=O)OC(=O)C(R199)N(C)C(=O)OC(=O)C(R200)N1C(=O)OC(=O)C(R201)N(C)C(=O)OC(=O)C(R202)N(C)C(=O)OC(=O)C(R203)N(C)C(=O)OC(=O)C(R204)N1C(=O)OC(=O)C(R205)N(C)C(=O)OC(=O)C(R206)N(C)C(=O)OC(=O)C(R207)N(C)C(=O)OC(=O)C(R208)N1C(=O)OC(=O)C(R209)N(C)C(=O)OC(=O)C(R210)N(C)C(=O)OC(=O)C(R211)N(C)C(=O)OC(=O)C(R212)N1C(=O)OC(=O)C(R213)N(C)C(=O)OC(=O)C(R214)N(C)C(=O)OC(=O)C(R215)N(C)C(=O)OC(=O)C(R216)N1C(=O)OC(=O)C(R217)N(C)C(=O)OC(=O)C(R218)N(C)C(=O)OC(=O)C(R219)N(C)C(=O)OC(=O)C(R220)N1C(=O)OC(=O)C(R221)N(C)C(=O)OC(=O)C(R222)N(C)C(=O)OC(=O)C(R223)N(C)C(=O)OC(=O)C(R224)N1

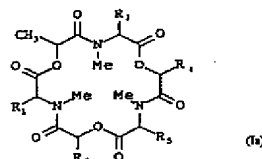
(11)

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は各々独立に、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル（これは場合によって一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることができる）、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）アミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているア

R<sup>1</sup>は、2つから8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ゲアニジノアルキル（これは場合によって一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることができる）、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、および場合によって置換されているアリールアルキル（挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである）を表し、

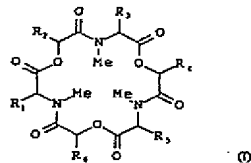
R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は各々独立して、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ゲアニジノアルキル（これは場合によって一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることができる）、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、および場合によって置換されているアリールアルキル（挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである）を表し、

## 2. 一般式 (1 a)



### 3. 一般式 (1)

特表平7-508723 (3)

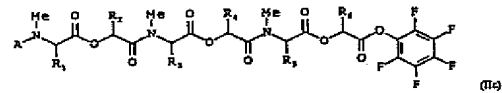


〔式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は各々独立して、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル（これは場合によって一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることができる）、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）アミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールアルキル（挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである）を表し、  
 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は各々独立に、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスル

ホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、場合によって置換されているアリールもしくはアリールアルキル（挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである）を表す]

18の環原子を有する環状ジブシペプチドの製造のための方法であって、  
a) 一般式 (I I c)

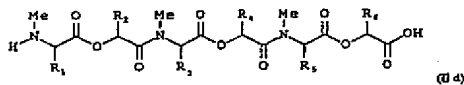


〔式中、

Aは、ベンジルもしくはベンジルオキシカルボニルのような活性エステル保護基に関して選択的に脱離を行うことができるアミノ保護基を表し、そして

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、先に記載の意味を有する]のカルボキシル活性化開鎖ヘキサデブシペプチドを、水素化触媒の存在下において、塩基性反応助剤の存在下において、そして精製剤の存在下において環化させるか、あるいは

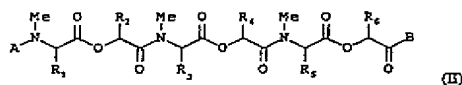
b) 一般式 (I I d)



〔式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、先に記載の意味を有する]の開鎖ヘキサデブシペプチドを、カップリング試薬の存在下において、塩基性反応助剤の存在下において、そして精製剤の存在下において環化させることを特徴とする、上記方法。

4. 一般式 (I I)



〔式中、

Aは、水素、もしくはベンジル、あるいは式-CO-R'

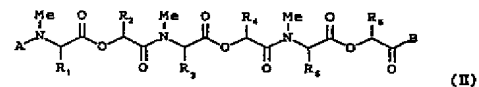
〔式中、

$R'$ は、アルキル残基内に最高6つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルコキシ、アルケンオキシ、もしくはアリールアルコキシを表す)の基を表し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、請求の範囲3において与えられる意味を有し、

Bは、ヒドロキシル、ハロゲン、あるいはカルボキシ基を保護しそして同時に活性化させるために作用する活性エステル保護基を表す]の開鎖ヘキサデブシペプチド。

5. 一般式 (I I)



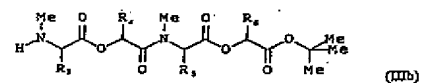
〔式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、請求の範囲3において与えられる意味を有する]

の開鎖ヘキサデブシペプチドの製造のための方法であって、

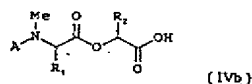
a) 一般式 (I I I b)



〔式中、

$R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、先に記載の意味を有する]

のテトラデブシペプチドを第一反応段階において、一般式 (I V b)

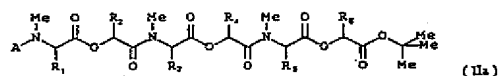


[式中、

Aは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する]

のジペプチドと、カップリング試薬の存在下において、塩基性反応剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において反応させ、その後第二反応段階において、得られる一般式 (I Ia)



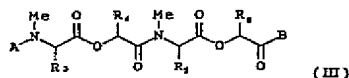
[式中、

Aは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する]

のヘキサデシペプチドを、希釈剤の存在下において、そしてプロトン酸の存在下においてC-末端加水分解に供し、そしてその後カルボキシル基を、活性化のためにハロゲン化させるか、もしくは活性エステル保護基へと転化させること、あるいは

b) 一般式 (I Ia)

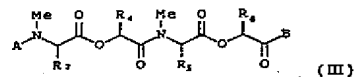


[式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する]のテトラデシペプチド。

7. 一般式 (I II)

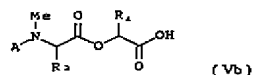


[式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

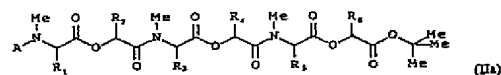
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する]のテトラデシペプチドの製造のための方法であって、

Bが第三級-ブトキシを表す場合において、一般式 (V b)



[式中、

A、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する]



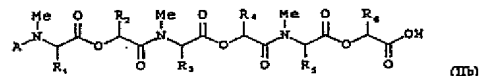
[式中、

Aは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する]

の開鎖ヘキサデシペプチドを第一反応段階において、希釈剤の存在下において、そして適切である場合にはプロトン酸の存在下においてC-末端加水分解に供し、

その後第二反応段階において、得られる一般式 (I Ib)



[式中、

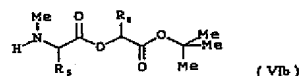
Aは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する]

の開鎖ヘキサデシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして触媒の存在下においてN-末端脱保護反応に供することを特徴とする、上記方法。

6. 一般式 (I I)

のデシペプチドを、第一反応段階において、一般式 (V Ib)

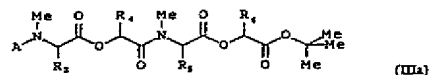


[式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する]

のジペプチドと、カップリング試薬の存在下において、塩基性反応剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において反応させ、

その後第二反応段階において、得られる一般式 (I I Ia)



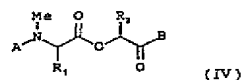
[式中、

A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、先に記載の意味を有する]

のテトラデシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切な触媒の存在下においてN-末端脱保護反応に供すること特徴とする、

上記方法。

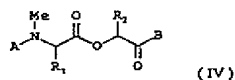
8. 一般式 (I V)



〔式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、  
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する}  
のジデブシペプチド。

9. 一般式 (IV)

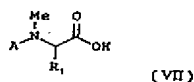


(IV)

〔式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、  
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する}  
のジデブシペプチドの製造のための方法であって、

Bがヒドロキシルを表す場合において、一般式 (VII)



(VII)

〔式中、

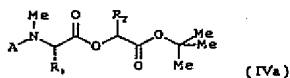
AおよびR<sup>1</sup>は、先に記載の意味を有する}  
のN-メチルアミノ酸を第一反応段階において、式 (VIII)



(VIII)

〔式中、

Mは、一価のアルカリ金属陽イオンを表し、

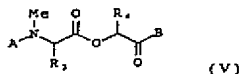


(IVa)

〔式中、

A、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する}  
のジデブシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切である場合にはプロトン酸の存在下においてC-末端加水分解に供することを特徴とする、  
上記方法。

10. 一般式 (V)

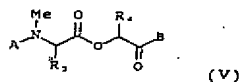


(V)

〔式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、  
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する}  
のジデブシペプチド。

11. 一般式 (V)

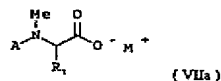


(V)

Xは、ハロゲン化物もしくは炭酸アニオンを表す]

のアルカリ金属塩と反応させ、

その後第二反応段階において、得られる式 (VIIa)



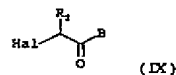
(VIIa)

〔式中、

AおよびR<sup>1</sup>は、先に記載の意味を有し、

Mは、塩のような様式において結合している金属カチオン等価物を表す]

のアルカリ金属塩を、一般式 (IX)



(IX)

〔式中、

R<sup>3</sup>およびBは、先に記載の意味を有し、そして

Halは、ハロゲンを表す]

の2-ハロゲノカルボン酸誘導体と、希釈剤の存在下において反応させ、

そしてその後第三反応段階において、Bが第三級-ブトキシを表す場合  
においては、

得られる一般式 (IVa)

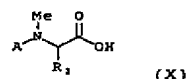
〔式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する]

のジデブシペプチドの製造のための方法であって、

Bがヒドロキシルを表す場合において、一般式 (X)



(X)

〔式中、

AおよびR<sup>3</sup>は、先に記載の意味を有する]

のN-メチルアミノ酸を第一反応段階において、式 (VIII)



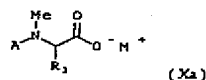
(VIII)

〔式中、

MおよびXは、請求の範囲9において与えられる意味を有する]

のアルカリ金属塩と反応させ、

その後第二反応段階において、得られる式 (Xa)

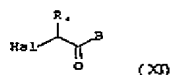


(Xa)

〔式中、

A、R<sup>3</sup>、およびMは、請求の範囲9において与えられる意味を有する]

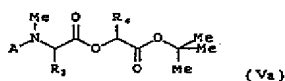
のアルカリ金属塩を、アルキル化剤としての一般式 (XI)



[式中、

B、R<sup>4</sup>、およびHalは、請求の範囲9において与えられる意味を有する]

の2-ハロゲノカルボン酸誘導体と、希釈剤の存在下において反応させ、その後第三反応段階において、Bが第三級-ブトキシを表す場合において、得られる一般式(Va)



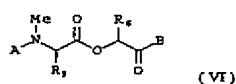
[式中、

A、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する]

のジデブシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切である場合にはプロトン酸の存在下において、C-末端加水分解に供することを特徴とする。

上記方法。

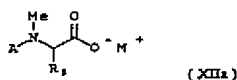
#### 12. 一般式(VI)



MおよびXは、請求の範囲9において与えられる意味を有する]

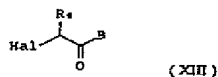
のアルカリ金属塩と反応させ、

その後第二反応段階において、得られる式(XIIa)



[式中、

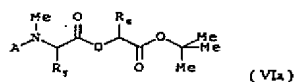
A、R<sup>1</sup>、およびMは、請求の範囲9において与えられる意味を有する]のアルカリ金属塩を、適切なアルキル化剤としての一般式(XIII)



[式中、

B、R<sup>4</sup>、およびHalは、先に記載の意味を有する]

の2-ハロゲノカルボン酸誘導体と、希釈剤の存在下において反応させ、そしてその後第三反応段階において、Bが第三級-ブトキシを表す場合には、得られる一般式(VIa)



[式中、

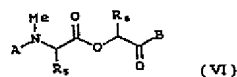
[式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する]

のジデブシペプチド。

#### 13. 一般式(VI)



[式中、

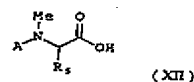
AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する]

のジデブシペプチド、

ならびに可能なそれらの立体異性体の製造のための方法であって、

Bが水素を表す場合、一般式(XII)



[式中、

AおよびR<sup>1</sup>は、先に記載の意味を有する]

のN-メチルアミノ酸を第一反応段階において、式(VIII)



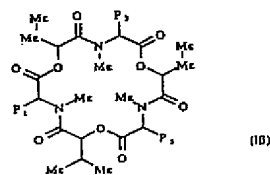
[式中、

A、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する]

のジデブシペプチドを、触媒の存在下において、そして希釈剤の存在下において、N-末端脱保護反応に供することを特徴とする。

上記方法。

#### 14. 式(1b)



[式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、以下に示す表において与えられる意味を有する]

のエンニアチンの請求の範囲1に記載の使用。

エンニアチン	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
エンニアチン A	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me
エンニアチン A <sub>1</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me
エンニアチン B	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>
エンニアチン B <sub>1</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>
エンニアチン C	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>

15. 請求の範囲1に記載の式(I)の、18の環原子を有する少な

くとも一つの環状デブシペプチドを含むことを特徴とする、内寄生性生物防除剤組成物。

16. 請求の範囲1に記載の式(1)の、18の環原子を有する少なくとも一つの環状デブシペプチドを増量剤および/または界面活性剤と混合させることを特徴とする、内寄生性生物防除剤の調製のための方法。

17. 内寄生性生物防除剤の調製のための、請求の範囲1に記載の式(1)の18の環原子を有する環状デブシペプチドの利用。

内寄生性生物を駆除するための18の環原子を有する環状デブシペプチドの利用、18の環原子を有する新規環状デブシペプチド、ならびにそれらの製造のための方法

本発明は、内寄生性生物を駆除するための18の環原子を有する環状デブシペプチドの利用、18の環原子を有する新規の環状デブシペプチド、ならびにそれらの製造のための方法に関する。

18の環原子を有する特定の環状デブシペプチド(エンニアチン(enniatins))、ならびにそれらの製造法が既に知られている(例えば、Hiroshi Tomoda et al., J. Antibiotics 45 (1992) pp. 1207-1215 [エンニアチン A, A<sub>1</sub>, B, B<sub>1</sub>, D, E, および F], P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 46 (1963) pp. 1715-1720, P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 47 (1964) pp. 166-173 [エンニアチン A] を参照せよ)。

しかしながら内寄生性生物に対するこれらの化合物の利用については今のところはまだ何も開示されていない(Merck Index, 10th Edition, p. 517, No. 3543, を参照せよ)。

本発明は以下に記載する主題に関する。

#### 1. 一般式(1)

[式中、

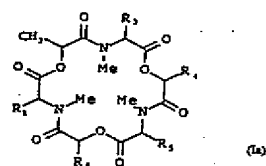
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は各々独立に、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリアルオキシアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリアルアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル(これは場合によって、一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニル基、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキル基により置換されることができる)、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)アミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリアルアルキル(挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)であり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は各々独立に、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリアルオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリアルアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル(これは場合によって一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることができる)、あるいはアルコキ

アリアルアルキル(挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)である]

の18の環原子を有する環状デブシペプチド、ならびにそれらの光学異性体およびラセミ体の、内寄生性生物を駆除するための医薬および獣医学的医薬品における利用。

#### 2. 一般式(1a)



[式中、

R<sup>1</sup>は、2つから8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリアルオキシアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリアルアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル(これは場合によって一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることができる)、あるいはアルコキ

特表平7-508723 (8)

シカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) アミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールアルキル (挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである) を表し、

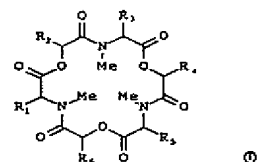
R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は各々独立して、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアリル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル (これは場合によって一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることができる)、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールアルキル (挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである) を表し、

R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は各々独立して、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアリル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキル

スルホニルアルキル、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールもしくはアリールアルキル (挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである) を表す]

の18の環原子を有する新規の環状デシペプチド、ならびにそれらの光学異性体およびラセミ体。

3. 一般式 (I)



「式中、

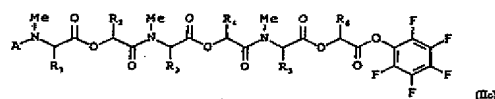
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は各々独立して、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアリル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、

カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル (これは場合によって一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることができる)、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) アミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールアルキル (挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである) を表し、

R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は各々独立に、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアリル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、随意に置換されているアリールもしくはアリールアルキル (挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである) を表す]

の18の環原子を有する環状ジペプチドの製造のための方法であって、

a) 一般式 (I c)

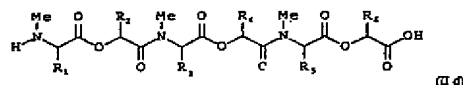


「式中、

Aは、ベンジルもしくはベンジルオキシカルボニルのような活性エステル保護基に関して選択的に脱離を行うことができるアミノ保護基を表し、そして

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、先に記載の意味を有する]のカルボキシル活性化開鎖ヘキサデシペプチドを、水素化触媒の存在下において、塩基性反応助剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において環化させるか、あるいは

b) 一般式 (I d)

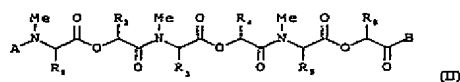


「式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する]の開鎖ヘキサデシペプチドを、カップリング試薬の存在下において、塩基性反応助剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において環化させることを特徴とする、上記方法。

4. 一般式 (II)





[式中、

Aは、水素もしくはベンジル、

あるいは式-CO-R'

(式中、

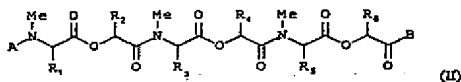
R'は、アルキル部分に最高6つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルコキシ、アルケンオキシもしくはアリールアルコキシ、例えばは第三級ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Z)、エトキシカルボニル(EOC)、アリルオキシカルボニル(AIOC)、フルオレニル-9-メトキシカルボニル(Fmoc)、もしくはメトキシカルボニル(MeOC)であり

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、項目2において与えられる意味を有し、

Bは、ヒドロキシル、ハロゲン、あるいはペンタフルオロフェノキシのような、カルボキシ基を保護しそして同時に活性化させるために作用する活性エステル保護基を表す]

の開鎖ヘキサデシペプチド。

#### 5. 一般式(III)



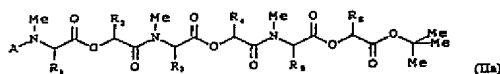
[式中、

Aは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する]

のヘキサデシペプチドを、希釈剤の存在下において、そしてプロトン酸の存在下においてC-末端加水分解に供し、そしてその後カルボキシル基を、活性化のためハロゲン化させるか、もしくは例えばペンタフルオロフェニルエステル基である活性エステル保護基へと転化させること、あるいは

b) 例えば方法5aに従って取得することができる一般式(IIa)



[式中、

Aは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する]

の開鎖ヘキサデシペプチドを第一反応段階において、希釈剤の存在下において、そして適切である場合にはプロトン性の酸の存在下においてC-末端加水分解に供し、

その後第二反応段階において、得られる一般式(IIb)

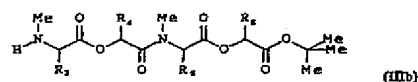
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する]

の開鎖ヘキサデシペプチドの製造のための方法であって、

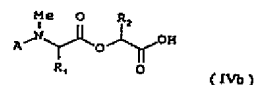
#### a) 一般式(IIIb)



[式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する]

のテトラデシペプチドを第一反応段階において、一般式(IVb)

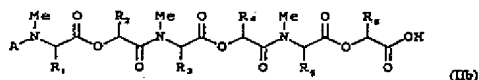


[式中、

Aは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は、先に記載の意味を有する]

のジデシペプチドと、カップリング試薬の存在下において、塩基性反応剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において反応させ、その後第二反応段階において、得られる一般式(IIa)



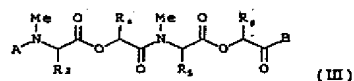
[式中、

Aは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する]

の開鎖ヘキサデシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして触媒の存在下においてN-末端脱保護反応に供することを特徴とする、上記方法。

#### 6. 一般式(III)



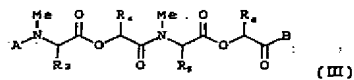
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、項目2において与えられる意味を有する]

のテトラデシペプチド。

#### 7. 一般式(III)



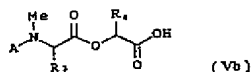
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、項目2において与えられる意味を有する]

のテトラデシペプチドの製造のための方法であって、

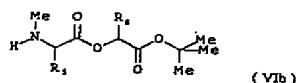
Bが第三級ブトキシを表す場合において、一般式(Vb)



[式中、

A、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する]

のデシペプチドを第一反応段階において、一般式(VIb)



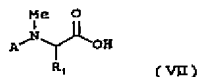
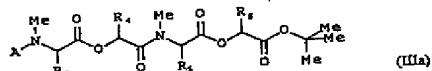
[式中、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、先に記載の意味を有する]

のジデシペプチドと、カップリング試薬の存在下において、塩基性反

応助剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において反応させ、

その後第二反応段階において、得られる一般式(IIIa)



[式中、

AおよびR<sup>1</sup>は、先に記載の意味を有する]

のN-メチルアミノ酸を第一反応段階において、式(VIII)

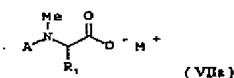


[式中、

Mは、一価のアルカリ金属陽イオンを表し、好ましくはリチウム、ナトリウム、カリウム、もしくはセシウム、特にセシウムを表し、そしてXは、ハロゲン化物もしくは炭酸アニオンであり、好ましくは炭酸アニオンを表す]

のアルカリ金属塩と反応させ、

その後第二反応段階において、得られる式(VIIa)



[式中、

AおよびR<sup>1</sup>は、先に記載の意味を有し、

Mは、塩のような様式において結合している金属カチオン等価物を表す]

のアルカリ金属塩を、アルキル化剤としての一般式(IX)

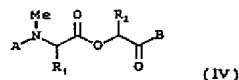
[式中、

A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、先に記載の意味を有する]

のテトラデシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切な触媒の存在下においてN-末端脱保護反応に供すること特徴とする、

上記方法。

8. 一般式(IV)



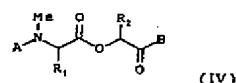
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、そして

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、項目2において与えられる意味を有する]

のジデシペプチド。

9. 一般式(IV)



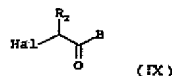
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、項目2において与えられる意味を有する]

のジデシペプチドの製造のための方法であって、

Bがヒドロキシルを表す場合において、一般式(VII)



[式中、

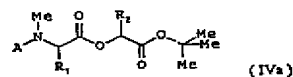
R<sup>3</sup>およびBは、先に記載の意味を有し、そして

HaIは、ハロゲン、好ましくは塩素、臭素、もしくはヨウ素、特に臭素、もしくは塩素を表す]

の2-ハロゲノカルボン酸誘導体と、希釈剤の存在下において反応させ、

そしてその後第三反応段階において、Bが第三級ブトキシを表す場合においては、

得られる一般式(IVa)



[式中、

A、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する]

のジデシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切である場合にはプロトン酸の存在下においてC-末端加水分解に供すること特徴とする、

上記方法。

10. 一般式(V)

特表平7-508723 (11)

のN-メチルアミノ酸を第一反応段階において、式(VIII)

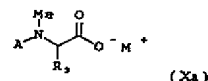


[式中、

MおよびXは、項目9において与えられる意味を有する]

のアルカリ金属塩と反応させ、

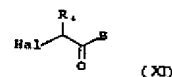
その後第二反応段階において、得られる式(Xa)



[式中、

A、R<sup>2</sup>、およびMは、項目9において与えられる意味を有する]

のアルカリ金属塩を、アルキル化剤としての一般式(XI)

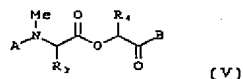


[式中、

B、R<sup>2</sup>、およびHalは、項目9において与えられる意味を有する]

の2-ハロゲノカルボン酸誘導体と、希釈剤の存在下において反応させ、

その後第三反応段階において、Bが第三級-ブトキシを表す場合において、得られる一般式(Va)



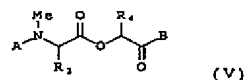
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は、項目2において与えられる意味を有する]

のジデブシペプチド。

11. 一般式(V)



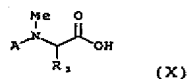
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は、項目2において与えられる意味を有する]

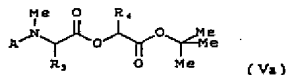
のジデブシペプチドの製造のための方法であって、

Bがヒドロキシルを表す場合において、一般式(X)



[式中、

AおよびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する]



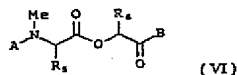
[式中、

A、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>は、先に記載の意味を有する]

のジデブシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切である場合にはプロトン酸の存在下において、C-末端加水分解に供することを特徴とする、

上記方法。

12. 一般式(VI)



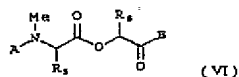
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は、項目2において与えられる意味を有する]

のジデブシペプチド。

13. 一般式(VII)



[式中、

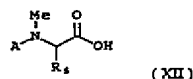
AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は、項目2において与えられる意味を有する]

のジデブシペプチド、

ならびに可能なそれらの立体異性体の製造のための方法であって、

Bが水素を表す場合、一般式(XII)



[式中、

AおよびR<sup>4</sup>は、先に記載の意味を有する]

のN-メチルアミノ酸を第一反応段階において、式(VIII)

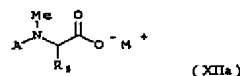


[式中、

MおよびXは、項目9において与えられる意味を有する]

のアルカリ金属塩と反応させ、

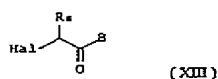
その後第二反応段階において、得られる式(XIIa)



[式中、

A、R<sup>2</sup>、およびMは、項目9において与えられる意味を有する]

のアルカリ金属塩を、適切なアルキル化剤としての一般式 (XIII)

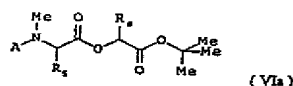


[式中、

B、R<sup>\*</sup>、およびHalは、先に記載の意味を有する]

の2-ハロゲノカルボン酸と、希釈剤の存在下において反応させ、

そしてその後第三反応段階において、Bが第三級-ブトキシを表す場合には、得られる一般式 (VIIa)



[式中、

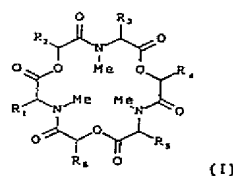
A、R<sup>\*</sup>、およびR<sup>\*</sup>は、先に記載の意味を有する]

のジデブシペプチドを、触媒の存在下において、そして希釈剤の存在下において、N-末端縮合環化反応に供することを特徴とする、

上記方法。

一般式 (I) の化合物は内寄生性生物の駆除に、特に獣医学的医療薬の分野において際立って適している。

式 (I) は、本発明に従う18の環原子を有する環状デブシペプチド (エンニアチン) の一般的定価を提供する。



式 (I) の好ましい化合物は、

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>が、各々独立して直鎖状のもしくは分岐しているC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級-ブチル、第三級-ブチル、ペンチル、イソペンチル、第二級-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級-ヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、第二級-ヘプチル、第三級-ヘプチル、オクチル、イソオクチル、第二級-オクチル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルカノイルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にアセトキシメチル、1-アセトキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメトキシメチル、1-メトキシエチル、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にベンジルオキシメチル、1-ベンジルオキシエチル、メルカプト-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメルカプトメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルチオ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメチルチオエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルスルフィニル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメチルスルフィニルエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルスルホニル

-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメチルスルホニルエチル、カルボキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にカルボキシメチル、カルボキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アリールアルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にベンジルオキシカルボニルメチル、カルバモイル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にアミノプロピル、アミノブチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメチルアミノプロピル、メチルアミノブチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-ジアルキルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノブチル、グアニド-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にグアニドプロピル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特に第三級-ブトキシカルボニルアミノプロピル、第三級-ブトキシカルボニルアミノブチル、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特に9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) アミノプロピル、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) アミノブチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルケニル、特にビニル、アリル、ブテニル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、特にシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にシクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にフェニルメチル (これは、ハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素、もしくはヨウ素、ヒドロキシルを含んでなる群からのラジカルにより随意に置換されることができる)、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、もしくはエトキシ、

ならびにC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメチルであり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、各々独立して直鎖状のもしくは分岐しているC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級-ブチル、第三級-ブチル、ペンチル、イソペンチル、第二級-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級-ヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、第二級-ヘプチル、第三級-ヘプチル、オクチル、イソオクチル、第二級-オクチル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルカノイルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にアセトキシメチル、1-アセトキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメトキシメチル、1-メトキシエチル、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にベンジルオキシメチル、1-ベンジルオキシエチル、メルカプト-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメルカプトメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルチオ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメチルチオエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルスルフィニル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメチルスルフィニルエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルスルホニル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメチルスルホニルエチル、カルボキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にカルボキシメチル、カルボキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アリールアルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にベンジルオキシカルボニルメチル、カルバモイル-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、特にアミノプロピル、アミノブチル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、

特にメチルアミノプロピル、メチルアミノブチル、 $C_1-C_4$ -ジアルキルアミノ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノブチル、 $C_2-C_4$ -アルケニル、特にビニル、アリル、ブテニル、 $C_3-C_7$ -シクロアルキル、特にシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $C_3-C_7$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にシクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、フェニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にフェニルメチル（これは、ハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素、もしくはヨウ素、ヒドロキシルを含んでなる群からのラジカルにより随意に置換されることができる）、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、特にメトキシ、もしくはエトキシ、あるいは $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチルである化合物、

ならびにそれらの光学異性体およびラセミ体である。

式(1)の特に好ましい化合物は、

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、各々独立して直鎖状のもしくは分岐している $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級-ブチル、ペンチル、イソペンチル、第二級-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級-ヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、第二級-ヘプチル、オクチル、イソオクチル、第二級-オクチル、ヒドロキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、 $C_1-C_4$ -アルカノイルオキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にアセトキシメチル、1-アセトキシエチル、 $C_1-C_4$ -アルコキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にメトキシメチル、1-メトキシエチル、アリール- $C_1-C_4$ -アルキルオキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特

にベンジルオキシメチル、1-ベンジルオキシエチル、 $C_1-C_4$ -アールコキシカルボニルアミノ- $C_1-C_4$ -アルキル、特に第三級-ブトキシカルボニルアミノプロピル、第三級-ブトキシカルボニルアミノブチル、 $C_2-C_4$ -アルケニル、特にビニル、アリル、 $C_3-C_7$ -シクロアルキル、特にシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $C_3-C_7$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にシクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、フェニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にフェニルメチル（これは、先に記載のものの内の一つもしくは複数の、同一なもしくは異なる置換基で随意に置換されることができる）であり、

$R^2$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が、各々独立して直鎖状のもしくは分岐している $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級-ブチル、第三級-ブチル、ペンチル、イソペンチル、第二級-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級-ヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、第二級-ヘプチル、第三級-ヘプチル、オクチル、イソオクチル、第二級-オクチル、ヒドロキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にヒドロキシメチル、アリール- $C_1-C_4$ -アルキルオキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にベンジルオキシメチル、1-ベンジルオキシエチル、カルボキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にカルボキシメチル、カルボキシエチル、 $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、 $C_1-C_4$ -アリールアルコキシカルボニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にベンジルオキシカルボニルメチル、 $C_1-C_4$ -アルキルアミノ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチルアミノプロピル、メチルアミノブチ

ル、 $C_1-C_4$ -ジアルキルアミノ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノブチル、 $C_2-C_4$ -アルケニル、特にビニル、アリル、ブテニル、 $C_3-C_7$ -シクロアルキル、特にシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $C_3-C_7$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にシクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、フェニル、フェニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にフェニルメチル（これは、先に記載のものの内の一つもしくは複数の、同一なもしくは異なる置換基で随意に置換されることができる）である化合物、

ならびにそれらの光学異性体およびラセミ体である。

式(1)の非常に特別に好ましい化合物は、

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、各々独立して直鎖状のもしくは分岐している $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級-ブチル、ペンチル、イソペンチル、第二級-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級-ヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、第二級-ヘプチル、オクチル、イソオクチル、第二級-オクチル、 $C_2-C_4$ -アルケニル、特にアリル、 $C_3-C_7$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にシクロヘキシルメチル、フェニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にフェニルメチルであり、

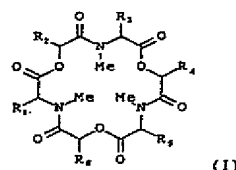
$R^2$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が、各々独立して直鎖状のもしくは分岐している $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級-ブチル、ペンチル、イソペンチル、第二級-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級-ヘキシル、ヘプチル、

イソヘプチル、第二級-ヘプチル、オクチル、イソオクチル、第二級-オクチル、 $C_2-C_4$ -アルケニル、特にビニル、アリル、 $C_3-C_7$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にシクロヘキシルメチル、フェニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にフェニルメチル（これは、先に記載のものの内の一つもしくは複数の、同一なもしくは異なる置換基で随意に置換されることができる）である化合物、

ならびにそれらの光学異性体およびラセミ体である。

光学的に活性な立体異性体形態もしくはラセミ混合物の形態において存在することができる一般式(1)の化合物のすべてを本発明の意味において使用することができる。しかしながら一般式(1)の化合物の光学的に活性な立体異性体形態を本発明に従って使用することが好ましい。

一般式(1)



(1)

【式中、

ラジカル $R^1$ から $R^6$ までが、以下に示す意味を有する]

の以下に示す化合物を個々に挙げてある。

## 特表平7-508723 (14)

[illegible]

Me = メチル Phc = フェニル

一般式(1a)の新規の化合物の中で好ましいおよび特に好ましいものは、置換基が好ましいものとして先に与えられる定義を有する化合物である。

一般式(1)の化合物の幾つかのものは、既に知られているか(単離によるものは例えば、R. Zocher et al., J. Antibiotics 45(1992) pp. 1273-1277

[エンニアチン A、B、およびC]、Hirochi Tomoda et al., J. Antibiotics 45(1992) pp. 1270-1215

[エンニアチン A、A<sub>1</sub>、B、B<sub>1</sub>、D、E、およびF]を参照し、合成によるものは例えば、P. Quitt et al., *Helv. Chimica Acta* 46(1963) pp. 1715-1720; P. Quitt et al., *Helv. Chimica Acta* 47(1964) p. 166-173

[エンニアチン A]、Pl. A. Plattner et al., *Helv. Chimica Acta* 46(1963) pp. 927-935

[エンニアチン B]、Yu. A. Ovchinnikov et al. *Tetrahedron Lett.* 2(1971) pp. 159-162; R. W. Roeske et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 57(1974) pp. 554-561

[ゴベリシン (beauvericin)]、Yu. A. Ovchinnikov et al. Zh. Obshch. Khim. 42(10)(1972) pp. 2320-2334; ref. C.A. 78, 58 77k)

を参照せよ)、あるいはこれらの刊行物において記載されている方法により取得することができる。

驚くべきことに本発明に従う式(1)の化合物も、大環状ペプチドアルカロイド(例えば、*Synthesis* (1991) pp. 294-300

[ジデムニン (didemnin) A、B、およびC]、Angew. Chem.  
M. 96(1984) pp. 723-724

[ドラスタチン (dola statin) 3]、*Angew. Chem.* 102(1990) pp. 562-563

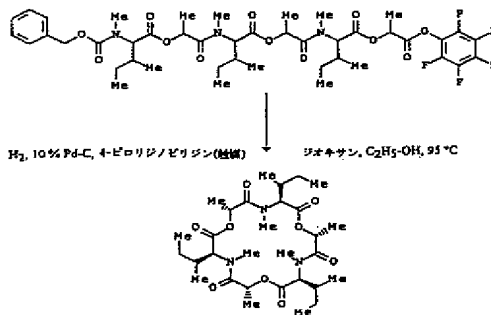
[フェネスチン (fenestine) A]、*Angew. Chem.*, 97(1985)  
pp. 606-607

[ウリシクラミド (ulicyclamide)、J. Org. Chem. 47(1982) pp. 3261-3264)におけるU. Schmidt et al.

を参照せよ) のための U. Schmidt et al. による方法により製造することもできる。

一般式(1)の化合物は、先の項目3において与えられる方法a)およびb)により製造することができる。

新規の現状ヘキサデシペプチド（エンニアチン）の製造のための方法 3 a において、N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸ペンタフルオロフェニルを式 (I c) の化合物として利用する場合、この方法は以下に示す反応式により実することができ、



式(11c)は、本発明に従う方法3aを実行するための出発物質として必要である開鎖ヘキサデシペプチドのカルボキシル活性基誘導体の一般定義を提供する。この式においてはAならびにR<sub>1</sub>からR<sub>6</sub>までは、本発明に従う式(1)の置換基の説明に関してそれらの置換基のために好ましいものとして既に記載されているラジカルを表すことが好ましい。

出発物質として使用される式 (I c) のカルボキシル活性化ペンタフルオロフェニルエステルは新規のものである。これらは刊行物からの既知の方法により取得することができる (L. Kisfaludy et al. J. Org. Chem. 35(1970), p. 3563; L. Kisfaludy et al. J. Org. Chem. 44(1979) pp. 654-655, を参照せよ)。これらの製造法を以下にさらに詳しく記載する。







B T U) のようなウロニウム試薬を使

organischen Chemie [Methods in Organic Chemistry],  
Volume 15/2; Bodanszky et al., Peptide Synthesis 2nd ed.  
[Wiley & Sons, New York 1976] & Gross, Meienhofer, The  
Peptides: Analysis synthesis, biology (Academic Press,  
New York 1979).

本発明に従う方法 3 b を実行するためには、一般的に 1. 0 から 3. 0 モル、好ましくは 1. 0 から 1. 5 モルのカップリング試薬を、式 (I d) の N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクタール-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクタール-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクタールのモル当りに利用する。

この反応が完了する際には、この反応溶液を、弱アルカリ相と有機相とが分離するまで洗浄し、脱水させ、そして減圧下において濃縮する。得られる産物を、再結晶、減圧下における蒸留、もしくはカラムクロマトグラフィーによる、常法での様式において精製することができる（製造法の実施例も参照せよ）。

本発明に従う方法 3 a および 3 b を使用すると、L-ならびに D-立体配置において作成されるデブシペプチド配列を有する開鎖ヘキサデブシペプチドから、出発物質の本来の立体配置を保持したままのシクロヘキサデブシペプチド（エンニアチン）を生じる。

出発化合物として用いる本発明に従うデブシペプチドは、それ自体既に知られており、例えば B. F. Gisin

(Jeliv. Chem. Acta 56(1973)p. 1476)、により記載されるエステル化法を活用するH. -G. L erchen and H. Kunz(Tetrahedron Lett. 26 (43)(1985) pp. 5257-5260; 28 (17)(1987) pp. 1873-1876)、により記載の方法により製造することができる。

出発物質として用いられる N-メチルアミノ酸および 2-ハロカルボン酸誘導体は、幾つかの事例において知られている（例えば、N-メチルアミノ酸については、R. Bownan et al. J. Chem. Soc. (1950) p. 1348; J. R. McDermott et al. Can. J. Chem. 51(1973) p. 1915; H. W.

3-テトラメチルウロニウム (TBTU) のようなウロニウム試薬を使用する混合無水物法である。

塩化ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスホン酸(BO-P-CI)、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス(ジメチルアミノホスホニウム)(BOP)のようなホスホニウム試薬、ならびにシアノリン酸ジエチル(DEPC)もしくはアジ化フェニルホスホリル(DPPA)のようなホスホン酸エステル試薬が好ましい。

方法 3 b を実行するために利用する塩基性反応助剤は、方法 3 a において記載の第三アミン、特にトリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、もしくはN-メチルモルホリンのようなトリアルキルアミンである。

方法 3 b を実行するために利用する希釈剤は、方法 3 a において記載のハロゲン化炭化水素であり、特に塩素化炭化水素である。

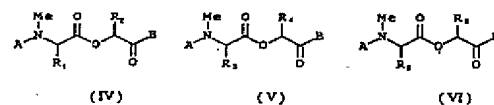
方法3は、先に記載のカップリング試薬の内の一つのものの存在下において、および塩基性反応助剤の存在下において、高希釈条件下での希釈剤中で式(11d)の化合物を化合物と、そしてその混合物を攪拌することにより実行する。反応時間は4時間から7時間である。この反応は、-5℃と+100℃、好ましくは-5℃と+50℃、特に好ましくは0℃から室温までの温度において実行する。この方法は、雰囲気圧力下において実行する。

urziger et al., Kontakte [触媒] (Merck, Darmstadt) 3(1987) p. 8 を、2-ハロカルボン酸誘導体については、S.M. Birnbaum et al., J. Amer. Chem. Soc. 76(1954) p. 6054, C.S. Rondestvedt, Jr. et al. Org. Reactions 11(1960) p. 189 [総説]、を参照せよ)、あるいはそれらはこれらの刊行物において記載されている方法により取得することができる。

出発化合物として利用される本発明に従うデブシペプチド (I I)、(I I I)、(I V)、(V)、および (V I) を合成するためのカップリング反応のために使用するカップリング試薬は方法 3 b において記載の試薬である。

したがって本発明に従う開鎖ヘキサデブシペプチド(II)を、以下に示す継続的段階を採用する方法により取得することができる。

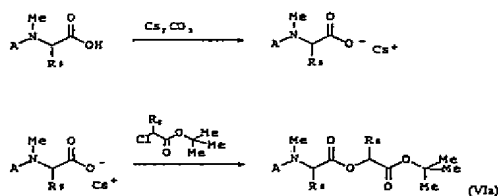
a) 方法 9、11、および 13 による式 (IV) から (VI) まで



【式中、Aは、例えばベンジルもしくはベンジロキシカルボニル基のようなN-末端保護基であり、そしてBは、第三級ブトキシ基のようなC-末端保護基である】

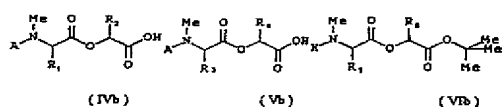
のデブシベブチドの合成。

式(VI)の場合においては、これは以下に示す反応式に相当する。

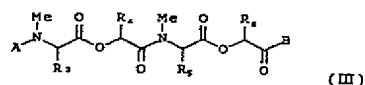


適切である場合には、エナンチオマーとして純粋な、本発明に従う式(ⅠV)、(V)、および(VI)の化合物を、例えば結晶化のような常法による、カラムクロマトグラフィーによる、あるいは向流分配法によるジアステレオマーの分離法を介して製造することもできる。各個々の事例において至適な方法を決定する必要があるであろうし、そして時としては個々の方法を組み合わせるのが好都合であることもある。

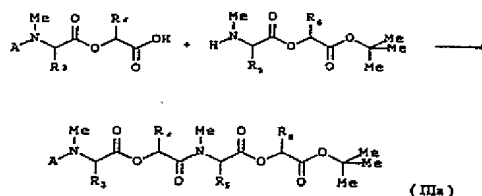
この段階の最後には、例えば触媒的水素化によるもののようにそれ自体既に知られている方法において式(VI a)の誘導体からN-末端保護基を脱除して式(VI b)の誘導体を製造すること、あるいは好ましくは加酸分解であるそれ自体既に知られている様式において式(IV)および(V)の誘導体からC-末端保護基を脱除して誘導体(IV b)および(V b)を合成することのいずれかが可能である。



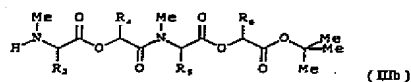
b) 方法 7 に従う以下に示す反応式による、式



のテトラデプシペプチドの合成。

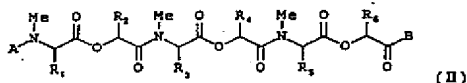


それに続いてN-末端保護基を、例えば先に示されている触媒的水素化により式(I I I a)の誘導体から駆除して、式

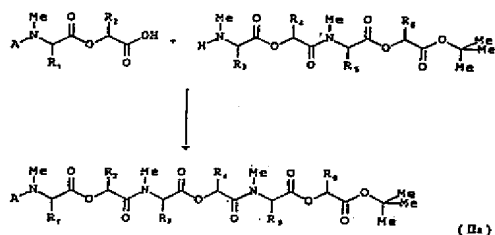


の誘導体を製造することができる。

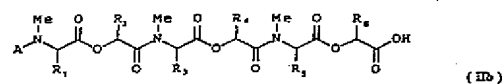
c) 方法5に従う以下に示す反応式による、式



の開始へキサデブシペプチドの合成。

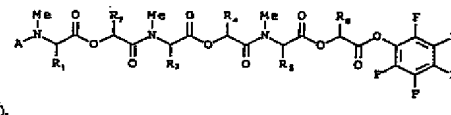


それに続いてC-末端保護基を、例えば先に示されている加酸分解によるそれ自体既に知られている様式において式(11a)の誘導体から  
 除去して、式

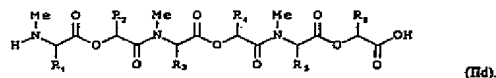


の誘導体を製造することができる。

この段階の最後には、開鎖ヘキサデシペプチドのカルボキシル活性化誘導体を合成することができ、その例は式



のペンタフルオロフェニルエステルであり、あるいはN-末端保護基を、例えば先に記載される触媒の水素化によるそれ自体既知に知られている様式において式(I I b)の誘導体から照除して、式



の誘導体を製造する。

これらの産物は、再結晶法、減圧下における蒸留、もしくはカラムクロマトグラフィーによる常法の様式において精製することができる（製造法の実施例も参照せよ）。

温血種に対して低毒性を有するにもかかわらず先の化合物は、ヒトにおいて、ならびに動物飼育者および生産力のある家畜の家畜飼育中に、繁殖用動物、動物園の動物、研究室用動物、実験用動物、およびペットにおいて生じる病理学的に寄生性生物を駆除するのに通じている。この面においては、これらは全ての害害すなわち発生の個々の段階の害害に

対して、ならびに耐性種および通常の感受性種に対して活性である。病理学的内寄生性生物を駆除することにより、疾病、死、および作業能率の低下（例えば、食肉、牛乳、羊毛、皮革、卵、蜂蜜などの産生における）を減少させ、その結果より経済的なおよびより簡便な動物飼育を活性化化合物の使用により可能にさせることを意図する。病理学的内寄生性生物には、条虫（cestodes）、吸虫（trematodes）、線虫（nematodes）、および鉤頭虫綱（*Acanthocephala*）があり、特に以下に示すようなものがある。

例えばジフィロボスリウム エスビービー（*Diphyllobothrium* spp.）、スピロメトラ エスビービー（*Spirometra* spp.）、スキストケファルス エスビービー（*Schistocephalus* spp.）、リグラ エスビービー（*Ligula* spp.）、ボスリジウム エスビービー（*Bothridium* spp.）、ディフロゴノボルス エスビービー（*Diphlogonoporus* spp.）である擬葉目（*Pseudophyllidea*）からのもの。

例えばメソケストイデス エスビービー（*Mesocestoides* spp.）、アノプロケファラ エスビービー（*Anoplocephala* spp.）、パラノプロケファラ エスビービー（*Paranoplocephala* spp.）、モニエジア エスビービー（*Moniezia* spp.）、シサノソムサ エスビービー（*Thysanosoma* spp.）、シサニエジア エスビービー（*Thysaniezia* spp.）、アビテルリナ エスビービー（*Avitellina* spp.）、スティレシア エスビービー（*Stilezia* spp.）、

トリコビルハルジア エスビービー（*Trichobilharzia* spp.）、オルニソビルハルジア エスビービー（*Ornithobilharzia* spp.）、アウストロビルハルジア エスビービー（*Austrobilharzia* spp.）、ギガントビルハルジア エスビービー（*Gigantobilharzia* spp.）、レウコクロリディウム エスビービー（*Leucochloridium* spp.）、ブラキライマ エスビービー（*Brachylaima* spp.）、エキノストーマ エスビービー（*Echinostoma* spp.）、エキノパリフィウム エスビービー（*Echinoparyphium* spp.）、エキノカスムス エスビービー（*Echinocasmus* spp.）、ヒポデラエウム エスビービー（*Hypoderaeum* spp.）、ファスキオラ エスビービー（*Fasciola* spp.）、ファスキオリデス エスビービー（*Fasciolides* spp.）、ファスキオロプシス エスビービー（*Fasciolopsis* spp.）、シクロコエルム エスビービー（*Cyclocoelum* spp.）、ティフロコエルム エスビービー（*Typhlocoelum* spp.）、パラムフィストム エスビービー（*Paramphistomum* spp.）、カリコフォロン エスビービー（*Calicophoron* spp.）、コチロフォロン エスビービー（*Cotylaphoron* spp.）、ギガントコチレ エスビービー（*Gigantocotyle* spp.）、フィスコエデリウス エスビービー（*Fiscoederius* spp.）、ガストロシラクス エスビービー（*Gastrothylacus* spp.）、ノトコチルス エスビービー（*Notocotylus* spp.）、

エシア spp.）、チットタエニア エスビービー（*Cittotaenia* spp.）、アンディラ エスビービー（*Andrya* spp.）、ベルティエラ エスビービー（*Bertiella* spp.）、タエニア エスビービー（*Taenia* spp.）、エキノコックス エスビービー（*Echinococcus* spp.）、ヒダティゲラ エスビービー（*Hydatigera* spp.）、グバイネア エスビービー（*Davainea* spp.）、ライリエティナ エスビービー（*Railletina* spp.）、ヒメノレピス エスビービー（*Hymenolepis* spp.）、エキノレピス エスビービー（*Echinolepis* spp.）、エキノコチレ エスビービー（*Echinocotyle* spp.）、ジオルキス エスビービー（*Diorchis* spp.）、ジビリディウム エスビービー（*Dipylidium* spp.）、ジョイウキシエルラ エスビービー（*Joyeuxiella* spp.）、ジプロビリディウム エスビービー（*Diplopylidium* spp.）である円葉目（*Cyclophyllidea*）からのもの。

例えばギロダクチルス エスビービー（*Gyrodactylus* spp.）、ダクトロギルス エスビービー（*Dactylogyrus* spp.）、ポリストマ エスビービー（*Polystoma* spp.）である単生亜綱（*Monogenea*）からのもの。

例えばディプロストムム エスビービー（*Diplostomum* spp.）、ポストジプロストムム エスビービー（*Posthodiplostomum* spp.）、シロストソマ エスビービー（*Schistosoma* spp.）、トリコビルハルジア エスビービー

、カタトロピス エスビービー（*Catantropis* spp.）、ブラギオルキス エスビービー（*Plagiorchis* spp.）、プロストゴニムス エスビービー（*Prosthogonimus* spp.）、ジクロコエリウム エスビービー（*Dicrocoelium* spp.）、エウリトレマ エスビービー（*Eurytrema* spp.）、トログロトレマ エスビービー（*Troglootrema* spp.）、パラゴニムス エスビービー（*Paragonimus* spp.）、コリリクム エスビービー（*Collyricium* spp.）、ナノフィエトス エスビービー（*Nanophyetus* spp.）、オピスフォルキス エスビービー（*Opisthorchis* spp.）、クロノルキス エスビービー（*Clonorchis* spp.）、メトルキス エスビービー（*Metorchis* spp.）、ヘテロフィエス エスビービー（*Heterophyes* spp.）、メタゴニスムス エスビービー（*Metagonimus* spp.）である二生亜綱（*Digenea*）からのもの。

例えばトリクリス エスビービー（*Trichuris* spp.）、カピラリア エスビービー（*Capillaria* spp.）、トリコモソイデス エスビービー（*Trichomosoides* spp.）、トリキネラ エスビービー（*Trichinella* spp.）であるエノプルス目（*Enoploidea*）からのもの。

例えばミクロネマ エスビービー（*Micronema* spp.）、ストロンギロイデス エスビービー（*Strongyloides* spp.）である杆線虫目（*Rhabditia*）からのもの。

例えばストロニルス エスビービー (*Strongylus* spp.)、トリオドントフォルス エスビービー (*Triodontophorus* spp.)、オエソファゴドントゥス エスビービー (*Oesophagodontus* spp.)、トリコネマ エスビービー (*Trichonema* spp.)、ギアロケファルス エスビービー (*Gyaloccephalus* spp.)、シリンドロファリンクス エスビービー (*Cylindropharynx* spp.)、ポテリオストムム エスビービー (*Poteriostomum* spp.)、シクロケルクス エスビービー (*Cyclococercus* spp.)、シリコステファヌス エスビービー (*Cylicostephanus* spp.)、オエソファゴストムム エスビービー (*Oesophagostomum* spp.)、カベルティア エスビービー (*Chabertia* spp.)、ステファヌルス エスビービー (*Stephanurus* spp.)、アンキロストーマ エスビービー (*Ancylostoma* spp.)、ウンキナリア エスビービー (*Uncinaria* spp.)、ブノストムム エスビービー (*Bunostomum* spp.)、グロボケファルス エスビービー (*Globocephalus* spp.)、シンガムス エスビービー (*Syngamus* spp.)、シアソストーマ エスビービー (*Cyathostoma* spp.)、メタストロンギルス エスビービー (*Metastrongylus* spp.)、ディクチオカウルス エスビービー (*Dictyocaulus* spp.)、ムエルレリウス エスビービー (*Muellerius* spp.)、プロトストロンギルス エスビービー (*Protostrongylus* spp.)

、ネオストロンギルス エスビービー (*Neostongylus* spp.)、シストカウルス エスビービー (*Cystocaulus* spp.)、プネウモストロンギルス エスビービー (*Pneumostongylus* spp.)、スピコカウルス エスビービー (*Spicocaulus* spp.)、エラフォストロンギルス エスビービー (*Elaphostongylus* spp.)、パレラフォストロンギルス エスビービー (*Paraelaphostongylus* spp.)、クレノソーマ エスビービー (*Crenosoma* spp.)、パラクレノソーマ エスビービー (*Paracrenosoma* spp.)、アンギオストロンギルス エスビービー (*Angiostrongylus* spp.)、アエルロストロンギルス エスビービー (*Aelurostrongylus* spp.)、フィラロイデス エスビービー (*Filaroides* spp.)、パラフィラロイデス エスビービー (*Parafilaroides* spp.)、トリコストロンギルス エスビービー (*Trichostrongylus* spp.)、ハエモンクス エスビービー (*Haemonchus* spp.)、オステルタギア エスビービー (*Ostertagia* spp.)、マルシャルラギア エスビービー (*Marsallagia* spp.)、コオペリア エスビービー (*Cooperia* spp.)、ネマトディルス エスビービー (*Nematodirus* spp.)、ヒオストロンギルス エスビービー (*Hyostrongylus* spp.)、オベリスコイデス エスビービー (*Obeliscoides* spp.)、アミドストムム エスビービー (*Amidostomum* spp.)、オルルラヌス エスビー

ビー (*Ollulanus* spp.) である円虫目 (*Strongylida*) からのもの。

例えばオキシユリス エスビービー (*Oxyuris* spp.)、エンテロビウス エスビービー (*Enterobius* spp.)、パスサルルス エスビービー (*Passalurus* spp.)、シファキア エスビービー (*Syphacia* spp.)、アスピクルリス エスビービー (*Aspiculuris* spp.)、ヘテラキス エスビービー (*Heterakis* spp.) である線虫目 (*Oxyurida*) からのもの。

例えばアスカリス エスビービー (*Ascaris* spp.)、トキサスカリス エスビービー (*Toxascaris* spp.)、トキソカラ エスビービー (*Toxocara* spp.)、パラスカリス エスビービー (*Parascaris* spp.)、アリスアキス エスビービー (*Arisakis* spp.)、アスカリディア エスビービー (*Ascaridia* spp.) である回虫目 (*Ascaridia*) からのもの。

例えばグナソストーマ エスビービー (*Gnathostoma* spp.)、フィサロプテラ エスビービー (*Physaloptera* spp.)、セラジア エスビービー (*Thelazia* spp.)、ゴンギロネマ エスビービー (*Gongylonema* spp.)、ハブロンネマ エスビービー (*Habronema* spp.)、パラブロンネマ エスビービー (*Parabronema* spp.)、ドラスキア エスビービー (*Draschia* spp.)、ドラクンクルス エスビービー (*Dracunculus* spp.) である旋

尾線虫目 (*Spiruroida*) からのもの。

例えばステファノフィラリア エスビービー (*Stephanofilaria* spp.)、パラフィラリア エスビービー (*Parafilaria* spp.)、セタリア エスビービー (*Setaria* spp.)、ロア エスビービー (*Loa* spp.)、ディロフィラリア エスビービー (*Dirofilaria* spp.)、リトモソイデス エスビービー (*Litomosoides* spp.)、ブルギア エスビービー (*Brugia* spp.)、ウケレリア エスビービー (*Wuchereria* spp.)、オンコケルカ エスビービー (*Onchocerca* spp.) である糸状虫目 (*Filarida*) からのもの。

例えばフィリコリス エスビービー (*Filicollis* spp.)、モニリフォルミス エスビービー (*Moniliiformis* spp.)、マクラカンソリンクス エスビービー (*Macracanthorhynchus* spp.)、プロスセノルキス エスビービー (*Prosthenorchis* spp.) であるギガントリンクス目 (*Gigantorhynchida*) からのもの。

生産力のある家畜および繁殖用動物には、例えばウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ラクダ、水牛、ロバ、ウサギ、ダマジカ、トナカイのような哺乳類、例えばミンク、チンチラ、アラビヤマのような毛皮育成用動物、例えばニワトリ、ガチョウ、シチメンチョウ、アヒルのような鳥類、マス、コイ、ウナギのような淡水および塩水魚、爬虫類動物、例えばミツバチ、およびカイコのような昆虫類がある。

研究室用動物および実験用動物には、マウス、ラット、モルモット、

ゴールデンハムスター、イヌ、およびネコがある。

ベットには、イヌ、およびネコがある。

投与は予防的ならびに治療的に実施することができる。

活性化化合物は直接的に、あるいは適切な調製物の形態において経口的、非経口的、経鼻的に、環境療法により、あるいは例えば帯、プレート、バンド、襟、耳標、足バンド、標識用器具のような活性化化合物含有性形状商品の助けを借りて投与する。

この活性化化合物は、粉末、錠剤、カプセル、ペースト、飲物、顆粒、あるいは経口的に投与することができる溶液、懸濁液、および乳液、あるいはポリ（poly）、薬を添加してある食物、もしくは飲料水の形態において、傾向投与を一例とする経腸投与を行う。経皮的投与は、例えば浸液、噴霧液、もしくはかけ流し剤（pouring-on）、およびスポット剤（spotting-on）の形態において実施する。非経口的投与は、例えば注射（筋肉内、皮下、静脈内、腹腔内）の形態において、もしくは移植により実施する。

適切な調製物は以下に示すようなものである。

注射可能溶液、経口用溶液、希釈後に経口投与するための濃厚液のような溶液、皮膚上もしくは体腔において使用するための溶液、かけ流し（pour-on）およびスポット（spot-on）製剤、ゲル、

経口的もしくは経皮的投与のためおよび注射のための乳液および懸濁液、半固形調製物、

活性化化合物が、クリーム状ベース、あるいは水中油形もしくは油中水形乳液状ベース内に取り込まれている製剤、

粉末、プレミックス（premixes）、もしくは濃厚液、顆粒、

作業しながら分配することができる。

皮膚上において使用するための溶液は、滴下により、ハケにより、もみ込みにより、浴びせかけることにより、もしくは噴霧することにより塗布する。これらの溶液は、注射可能溶液の場合において先に記載したように調製する。

調製中に溶媒剤を添加することが有利であることがある。溶媒剤は、ベントナイト、コロイド状シリカ、モノステアリン酸アルミニウムのような無機性溶媒剤、セルロース誘導体、ポリビニルアルコールおよびそのコポリマー、アクリレート、ならびにメタクリレートのような有機性溶媒剤である。

ゲルは皮膚に塗布するもしくはハケで塗り付ける、あるいは体腔内に送り込む。ゲルは、注射可能溶液の場合において記載したように調製した溶液を、クリーム様粘度の透明物質が形成されるような量の溶媒剤で処理することにより調製する。利用する溶媒剤は先に詳しく示した溶媒剤である。

かけ流し（pour-on）およびスポット（spot-on）製剤は、皮膚の限定された領域にかけ流すもしくは浴びせかけると、この活性化化合物が皮膚に浸透して、そして全身的に作用する。

かけ流し（pour-on）およびスポット（spot-on）製剤は、活性化化合物を、皮膚により耐性が示される適切な溶媒もしくは溶媒混合物中に溶解させる、懸濁させる、もしくは乳化させることにより調製する。適切である場合には着色剤、吸収促進剤、酸化防止剤、光安定化剤、および粘着付与剤のような他の補助剤を添加する。

挙げることができる溶媒は、水、アルコール、グリコール、ポリエ

レレット、錠剤、ポリ、カプセルのような固形調製物、エアロゾル剤および吸入薬、活性化化合物を含む形状商品。

注射可能溶液は静脈内注射、筋肉内注射、および皮下注射により投与する。

注射可能溶液は、活性化化合物を適切な溶媒に溶解させ、そして適切である場合には、可溶化剤、酸、塩基、緩衝用塩、酸化防止剤、および保存料のような添加物を添加することにより調製する。この溶液を滅菌濾過処理し、そして梱包する。

溶媒としては以下に示すものを挙げることができ、それらは、水、エタノール、ブタノール、ベンジルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、N-メチルピロリドンのようなアルコール、ならびにこれらの混合物である。

適切である場合には、活性化化合物を、注射に適する生体学的に容認される植物油もしくは合成油中に溶解することもできる。

可溶化剤としては以下に示すものを挙げることができ、それらは、主要溶媒中における活性化化合物の溶液の溶解度を増大させる、もしくはその沈殿化を防ぐ溶媒である。この例は、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチル化させてあるひまし油、ポリオキシエチル化させてあるソルビタンエステルである。

保存料は、ベンジルアルコール、トリクロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、n-ブタノールである。

経口用溶液は直接投与する。濃厚液はあらかじめ投与濃度にまで希釈した後に経口的に投与する。経口用溶液および濃厚液は注射用溶液の場合において先に記載したように調製するが、これを滅菌条件下において

チレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセロール、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェノキシエタノールのような芳香族アルコール、酢酸エチル、酢酸ブチル、安息香酸ベンジルのようなエステル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテルのようなアルキレングリコールアルキルエーテルのようなエーテル、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン、芳香族およびまたは脂肪族炭化水素、植物油もしくは合成油、DMF、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、2, 2-ジメチル-4-オキシメチレン-1, 3-ジオキサランである。

着色剤は動物における使用が許可されている、そして可溶化されているもしくは懸濁されている状態であることができる全ての着色剤である。

吸収促進剤の例は、DMSO、ミリスチン酸イソプロピル、ペラルゴン酸ジプロピレングリコール、シリコン油、脂肪酸エステル、トリグリセリド、脂肪アルコールのような展着用油である。

酸化防止剤は、亜硫酸塩、もしくはメタ重亜硫酸カリウムのようなメタ重亜硫酸塩、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロールである。

光安定化剤の例は、ノバンチソル酸（novantisollic acid）である。

溶媒剤の例は、セルロース誘導体、スターチ誘導体、ポリアクリレート、アルギン酸エステル、ゼラチンのような天然のポリマーである。

乳液は、経口的、経皮的、あるいは注射物の形態において投与することができる。

乳液は、油中水形の種類もしくは水中油形の種類のいずれかである。

これらは、活性化化合物を、疎水性もしくは浸水性相のいずれかに溶解させ、そして適切な乳化剤、および適切である場合には着色剤、吸収促進剤、保存料、酸化防止剤、光安定化剤、粘性増加物質のような他の補助剤の助けを借りて、この相をもう一方の相の溶媒とホノジナイズさせることにより調製する。

疎水性相（油）としては以下に記載のものを挙げる事ができ、それらは、パラフィン油、シリコン油、ゴマ油、アーモンド油、海狸香油のような天然の植物油、カプリル酸／カプリン酸ジグリセリド、鎖長 $C_{12}$ の植物性脂肪酸もしくは他の特異的に選択された天然の脂肪酸とのトリグリセリド混合物、やはりヒドロキシル基、ならびに $C_{12}$ ／ $C_{18}$ 脂肪酸のモノおよびジグリセリドを含むことができる飽和もしくは不飽和脂肪酸の部分的グリセリド混合物のような合成トリグリセリドである。

ステアリン酸エチル、アジピン酸ジノープチリル、ラウリン酸ヘキシル、ペラルゴン酸ジプロピレングリコールのような脂肪酸エステル、鎖長 $C_{12}$ － $C_{18}$ の飽和脂肪酸アルコールとの中等鎖長の分岐している脂肪酸のエステル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鎖長 $C_{12}$ － $C_{18}$ の飽和脂肪酸アルコールとのカプリル酸／カプリン酸エステル、ステアリン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、オレイン酸エチル、乳酸エチル、アヒル毛づくろい用合成油脂、フタル酸ジブチル、アジピン酸ジイソプロピルのようなワックス状脂肪酸エステル、後者に関連するエステル混合物、など。

イソトリデシルアルコール、2-オクタリドデカノール、セチルステアリルアルコール、オレイルアルコールのような脂肪アルコール。

例えばオレイン酸、およびその混合物のような脂肪酸。

挙げる事ができる液体賦形剤は、すべての均一な溶媒および溶媒混合物である。

挙げる事ができる潤滑剤（分散剤）は、先に詳しく示した界面活性剤である。

挙げる事ができるこれ以外の補助剤は、先に詳しく示したものである。

半固形調製物は、経口的もしくは経皮的に投与することができる。これらは、それらの粘性の方がより高いことによってのみ先に記載の懸濁液および乳液から識別される。

固体調製物を調製するためには、活性化化合物を適切な賦形剤と混合させ、適切である場合には補助剤を添加し、そして望ましい混合物を調製する。

挙げる事ができる賦形剤は、全ての薬理的に容認される固体不活性物質である。このようなものとして適するものは無機および有機物質である。無機物質の例は、塩化ナトリウム、炭酸カルシウムのような炭酸塩、炭酸水素塩、酸アルミニウム、ケイ素、粘土、沈殿しているもしくはコロイド状の二酸化シリコン、およびリン酸塩である。

有機物質の例は、糖、セルロース、乾燥乳、生肉、セリアル食品および粗びきセリアル食品のような食品および動物用食品、ならびにスターチである。

補助剤は既に先に詳しく示されている保存料、酸化防止剤、および着色剤である。

他の適切な補助剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ベントナイトのような潤滑剤（lubricants）

浸水性相としては以下に記載するものを挙げる事ができ、それらは、水、例えばプロピレングリコール、グリセロール、ソルビトールのようなアルコール、およびそれらの混合物である。

乳化剤としては以下に記載するものを挙げる事ができ、それらは、例えばポリオキシエチル化させた海狸香油、ポリオキシエチル化させたモノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸ポリオキシエチル、アルキルフェニールポリグリコールエーテルである非イオン性界面活性剤、

N-ラウリル-β-イミノジプロピオン酸二ナトリウム、もしくはレシチンのような両電解質性界面活性剤、

ラウリル硫酸ナトリウム、硫酸脂肪アルコールエーテル、モノ／ジアルキルポリグリコールエーテルのオルトリン酸エステルのモノエチノールアミン塩のようなアニオン性界面活性剤。

他の補助剤としては以下に記載するものを挙げる事ができ、それらは、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、および他のセルロース、ならびにスターチ誘導体、ポリアクリレート、アルジネート、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルビニルエーテルと無水マレイン酸とのコポリマー、ポリエチレングリコール、ワックス、コロイド状シリカ、あるいは記載の物質の混合物のような、粘性増加用物質および乳液を安定化させる物質である。

懸濁液は、経口的、経皮的、もしくは注射物の形態において投与することができる。これらは、活性化化合物を液体賦形剤中に懸濁させることにより調製するが、適切である場合には潤滑剤、着色剤、吸収促進剤、保存料、酸化防止剤、光安定化剤のような更に別の補助剤を添加する。

および潤滑剤（glidants）、スターチ、もしくは交差結合処理を施してあるポリビニルピロリドンのような分散剤、例えばスターチ、ゼラチン、もしくは直鎖状のポリビニルピロリドンのような結合剤、ならびに微細結晶セルロースのような乾燥結合剤である。

調製においては、活性化化合物は、協力剤との、もしくは病理学的内容生性生物に対して作用する他の活性化化合物との混合物の形態において存在することもできる。このような活性化化合物の例は、1-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-6-フェニルイミダゾチアゾール、カルバミン酸ベンズイミダゾール、ブラジカンテル、ピランテル、フェバンテルである。

そのまま使用できる種類の調製物は、重量に関して10 ppm-20%の、好ましくは重量に関して0.1-10%の濃度の活性化化合物を含む。

投与前に希釈される調製物は、重量に関して0.5-90%の、好ましくは重量に関して5-50%の濃度の活性化化合物を含む。

一般的には、有効な結果を得るためには、一日当たり、体重のkg当たり、約1から約100mgの活性化化合物の量を投与することが有利であることが判明している。

#### 製剤の実施例

##### 実施例1

200gの注射用水を窒素ガスで10分間処理する。0.3gのアスコルビン酸および43.2gのグルコースをこの量の水に溶解させ、そしてその後3.55gの0.5M-アルギニン溶液を添加してpHを合わせる。0.15gのエンニアチンAおよび24gの極上純粋エッグリン脂質（例えばピポイド（Pipoid）EPC）をこの培地中

特表平7-508723 (23)

高 度	315単位	401単位
浸 透 度	1.24オスモル	1.25オスモル
pH	6.3	6.5

実施例2

200gの注射用水を窒素ガスで10分間処理する。0.3gのアスコルビン酸および43.2gのグルコースをこの量の水に溶解させ、そしてその後3.55gの0.5M-アルギニン溶液を添加してpHを合わせる。0.15gのエンニアチン Aおよび30gの極上純粋ダイズマメリン脂質(例えばホスホリボン(Phospholipon)90)をこの培地中に分散させ、そしてこの混合物に窒素処理を施してある水を300gになるまで補足する(活性化化合物:リン脂質の比率=1:200)。

この分散液を迅速なミキサー(例えばウルトララックス(Ultra-Turrax))を使用して75℃において30分間、窒素保護下において予備ホモジネートを行う。この予備分散液を5μmフィルターを通して濾過する。

この予備分散液を次には、非研磨性高圧ジェットホモジナイザーを使用して、75℃、800バール、および窒素保護下において一時間ホモジナイズさせる。窒素に冷ました後、この混合物を脱混入物濾過段階(0.2μm)に供する。この含有量は公称含有量の100%である。

実施例1とは対照的に、この分散液を適切なビンに梱包するが、ただし-60℃において凍結はさせるが、スピン凍結法もしくはシェル凍結法を使用しない。

この産物を+30℃および0.05ミリバールにおいて7時間乾燥さ

に分散させ、そしてこの混合物に窒素処理を施してある水を300gになるまで補足する(活性化化合物:リン脂質の比率=1:160)。

この分散液を迅速なミキサー(例えばウルトララックス(Ultra-Turrax))を使用して75℃において30分間、窒素保護下において予備ホモジネートを行う。この予備分散液を5μmフィルターを通して濾過する。

この予備分散液を次には、非研磨性高圧ジェットホモジナイザーを使用して、75℃、800バール、および窒素保護下において一時間ホモジナイズさせる。窒素に冷ました後、この混合物を脱混入物濾過段階(0.2μm)に供する。この含有量は公称含有量の100%である。

分散液の内の15.3mlの分注を250もしくは50mlのビンに梱包し、そして-65℃下(ドライアイス/エタノールの冷却用混合物)においてスピン凍結(spin-freezing)法もしくはシェル凍結(shell-freezing)法の助けをかりて凍結させて、薄い産物ケーキを取得する。

この凍結産物を予め-50℃に冷却してある凍結乾燥機のシェルフに置き、そして-30℃および0.05ミリバール下において14時間乾燥させる。最終乾燥を30℃および0.001ミリバール下において行う。この凍結乾燥物をグルコース溶液および水を使用して再構成する。含有量は公称含有量の100%である。

リボソームの特徴

	凍結乾燥前	凍結乾燥後
平均サイズ	49nm	53nm
分散度指数(K2)	0.275	0.379

せ(主要乾燥段階)、そして+30℃および0.001ミリバールにおける最終乾燥段階に供する。

実施例1のリボソーム特性が保持されている。

実施例3

200gの注射用水を窒素ガスで10分間処理する。0.3gのアスコルビン酸および43.2gのグルコースをこの量の水に溶解させ、そしてその後3.55gの0.5M-アルギニン溶液を添加してpHを合わせる。0.24gのエンニアチン Aおよび22.6gの極上純粋飽和リン脂質(例えばエピクロン(Epikuron) 200 SH)および合成DMPG-Naをこの培地中に分散させ、そしてこの混合物に窒素処理を施してある水を300gになるまで補足する(活性化化合物:リン脂質の比率=1:100)。

この分散液を迅速なミキサー(例えばウルトララックス(Ultra-Turrax))を使用して75℃において30分間、窒素保護下において予備ホモジネートを行う。この予備分散液を5μmフィルターを通して濾過する。

この予備分散液を次には、非研磨性高圧ジェットホモジナイザーを使用して、75℃、800バール、および窒素保護下において一時間ホモジナイズさせる。窒素に冷ました後、この混合物を脱混入物濾過段階(0.2μm)に供する。この含有量は公称含有量の100%である。

分散液の内の15.3mlの分注を250もしくは50mlのビンに梱包し、そして-65℃下(ドライアイス/エタノールの冷却用混合物)においてスピン凍結(spin-freezing)法もしくはシェル凍結(shell-freezing)法の助けをかりて凍結させて、

薄い産物ケーキを取得する。

この凍結産物を予め-50℃に冷却してある凍結乾燥機のシェルフに置き、そして-30℃および0.05ミリバール下において14時間乾燥させる。その後この産物を、30℃および0.01ミリバールにおける7時間の最終乾燥段階に供する。

この凍結乾燥物をグルコース溶液および水を使用して再構成する。含有量は公称含有量の100%である。

実施例A

インビトロにおけるトリキネラ スピラリス(Trichinella spiralis)

トリキネラ ラバエ(Trichina larvae)をマウスの筋肉から単離し、そして20μg/mlのシソマイシン(sisomycin)および2μg/mlのクロトリマゾール(clootrimazole)を補足してある0.9%のNaClで洗浄する。一回の測定当たり約20匹のトリキエの実質的なインキュベーションを、500ml、pH7.2当たりに10gのバクトカシトン(Bacto-Casitone)、5gのイースト(イーストエキストラクト)、2.5gのグルコース、0.4gのKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、および0.4gのK<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>からなり、10μm/mlのシソマイシンおよび1μm/mlのクロトリマゾールを含む2mlの溶液中において行う。テスト予定の物質の10mgを0.5mlのDMSOに溶解させ、そして最終濃度が100、10、および1μm/mlとなる各量をインキュベーション培地に添加する。この実験は19℃における5日間のインキュベーションの後評価する。

エンニアチンA<sub>1</sub>、B、およびB<sub>2</sub>は、100μm/mlの濃度におい

工効力を示す。

### 实施例 3

雌のヘテラキス スプモース (*Heterakis spumosa*) の採虫をマウスの結腸および盲腸から単離する。10匹の雌を、トリキネラ スピラリスのインビトロテストについて使用した培地の1.5 ml中において37℃で3日間インキュベートする。テスト物質の添加はトリキネテストについて記載したのと同様に行う。蠕虫活性をテストするためには移動度および排泄作用を対照と比較して評価する。

エンニアチンA<sub>1</sub>、B、およびB<sub>1</sub>は、10 μM/mlの濃度において作用する。

### 实施例 C

インドボにおける線虫テスト

ハエモンクス コントルトクス (Haemonchus contortus) / ヒツジ

実験的にハエモンクス コントルトゥスを感染させてあるヒツジを、寄生虫の感染初期無症候段階が経過した後に治療を施した。活性化化合物は純粋な活性化化合物の形態において経口的および／または静脈内に投与した。

効力の程度は、治療の前および後に排泄物とともに抽出される虫の卵を定量的に計測することにより決定する。

治療後に卵排泄作用が完全に停止している場合には、これは虫が発育しなくなっている、もしくはもはや卵を産生しない程度にまで損傷を受けていることを意味する（用量効果）。

テストした活性化合物および有効用量率（用量効果）を以下に記載す

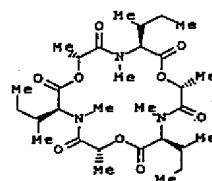
る表から読み取ることができる。

活性化合物 实施例番号	有効用量 (mg/kg)
1	5
2	5
3	5
4	5

### 製造法の実施例

### 实施例 1

シクロ (N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル)

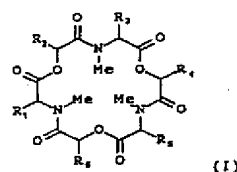


95℃という中程度の温度において、50mlの無水ジオキサン中の0.99g(1.08ミルモ)のZ-(L-Me Ile-D-Lac)-O-Pfpを、12mlのエタノールおよび160mg(1.08ミルモ)の4-ピロリジノピリジンを含む550mlの無水ジオキサン中の1.5gの10%濃度のパラジウム/木炭の迅速に攪拌させ

以下に示す表 1 に列挙されている式 (I) の化合物を、LDLDLD の立体属性体の形態において類似する方法により製造することができる。

## 表 1

一般式 (I) の化合物の例



ている懸濁液中に一俵に6時間の間注入する。この過程中、水を反応溶液に通す。次にはこの混合物を95℃において4時間、そして室温において12時間さらに攪拌する。全体の反応バッチを濾過し、そして減圧下において濃縮する。無色の油状残量をクロロホルム中に溶かし、そして5%濃度のクエン酸を使用して2回、 $\text{NaHCO}_3$ 溶液を使用して2回、そして水を使用して2回洗浄する。この有機相を硫酸ナトリウムを通して脱水させ、そして続いて溶媒を減圧下において留去させる。残存する粗生成物を、トルエン/酢酸エチル(4:1)の溶出液を使用してシリカゲルカラム(シリカ 60-Merck、粒子サイズ:0.04から0.063mm)を通すクロマトグラフィーにより精製することができる(純度84%)。この後に製造用のHPLCによる精製を行う。710mg(理論値の36.8%)のシクロ(N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル)を取得する。

融点: 210-212℃

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ]: 0.87 (t, 9H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; J = 7.3 Hz); 0.98; 1.44 (2d, 18H, -CH-CH<sub>3</sub>; J = 6.5 Hz); 1.35-1.41 (br. s, 3H, -CH-CH<sub>3</sub>); 2.02-2.04 (br. s, 6H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.03 (s, 9H, -N-CH<sub>3</sub>); 4.45 (m, 3H, N-CH=CO); 5.57-5.62 (m, 3H, O-CH=CO) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 10.9; 16.0; 16.6 (-CH<sub>3</sub>); 24.8 (-CH<sub>2</sub>-); 33.3 (-CH-); 33.9 (-N-CH<sub>2</sub>); 61.9 (-N-CH-); 66.4 (-O-CH-); 169.3 (-CO-N-); 169.9 (-CO-O-) ppm

FAB MS m/z (%): 598 (M<sup>+</sup>+H, 12); 597 (37); 541 (42); 524 (14); 182 (100).



基番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	物理学的データ <sup>a)</sup>
1	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	16.5, 21.9, 22.8 (CH <sub>3</sub> ); 24.9 (CH <sub>2</sub> ); 32.0 (CH <sub>2</sub> ); 37.4 (CH <sub>2</sub> ); 35.8 (CH <sub>2</sub> ); 67.0 (CO-N); 169.4 (CO- N); 170.5 (CO-O)
3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	16.5; 16.4; 21.7; 21.8; 22.8; 22.9; 23.0 (CH <sub>3</sub> ); 24.6; 24.8 (CH <sub>2</sub> ); 31.9; 31.7; 32.8 (CH <sub>2</sub> ); 34.2; 33.4; 37.6 (CH <sub>2</sub> ); 34.6; 33.3; 36.3 (CH <sub>2</sub> ); 67.0; 67.1; 70.3 (CO-N); 169.4; 169.7 (CO-N); 170.3; 170.5 (CO-O).
4	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	12.6; 15.7; 15.9; 16.2; 16.3 (CH <sub>3</sub> ); 18.2; 18.6; 19.0; 23.0 (CH <sub>2</sub> ); 23.2; 29.4; 29.7; 30.3 (CH <sub>2</sub> ); 31.6; 31.8; 36.0 (CH <sub>2</sub> ); 33.0 (CH <sub>2</sub> ); 33.6; 60.3; 62.6 (CH <sub>2</sub> ); 74.8; 75.3 (CO-N); 75.6; 123.4; 129.1 (CH <sub>2</sub> ); 127.7 (CH <sub>2</sub> ); 169.1; 169.2; 169.3 (CO-N); 169.3; 170.3; 170.4 (CO-O)
5	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	10.3; 10.6; 11.4; 13.3; 13.8; 16.0; 16.7; 16.8; 18.4 (CH <sub>3</sub> ); 24.4; 24.5; 25.0 (CH <sub>2</sub> ); 28.3; 31.3; 34.1; 34.7 (CH <sub>2</sub> ); 31.2; 31.4; 33.6 (CH <sub>2</sub> ); 39.3; 40.5; 43.1 (CH <sub>2</sub> ); 66.1; 67.0; 74.8 (CH <sub>2</sub> ); 169.2; 169.3; 169.4 (CO-N); 169.4; 170.3; 170.4 (CO-O)
6	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	16.4; 16.6; 16.7; 16.8; 16.9; 17.0; 21.8; 22.9 (CH <sub>3</sub> ); 24.6; 24.8 (CH <sub>2</sub> ); 31.9; 31.7; 32.8 (CH <sub>2</sub> ); 34.2; 33.4; 37.6 (CH <sub>2</sub> ); 34.6; 33.3; 36.3 (CH <sub>2</sub> ); 67.0; 67.1; 70.3 (CO-N); 169.4; 169.7 (CO-N); 170.3; 170.5 (CO-O)

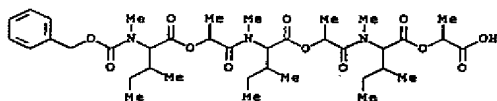
a) <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6)

—L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸第三級-ブチルを取得する。

FAB MS m/z (%): 805 (M<sup>+</sup>, 3); 749 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>C=CMe, 10); 732 (9); 793 (10); 91 (100)

#### 実施例 (11-2)

N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸



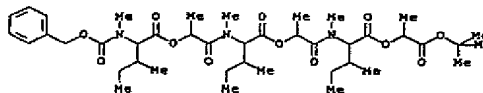
乾燥塩化水素ガスを、0℃に冷却してある150 mlの塩化メチレン中の9.2 g (11.2ミリモル)のZ-(L-Me Ile-D-Lac)<sub>2</sub>-O<sup>+</sup>-tBuの溶液中に20分間通す。次にこの混合物を室温において約16時間攪拌し、そして全体の反応バッチを減圧下において濃縮する。7.1 g (理論値の82.9%)のN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸を取得するが、これはさらに精製を伴うことなくさらなる反応を行うことができる。

MS m/z (%): 749 (M<sup>+</sup>, 10); 721 (1); 693 (2); 533 (0.5); 91 (100)

式 (11) の出発物質

#### 実施例 (11-1)

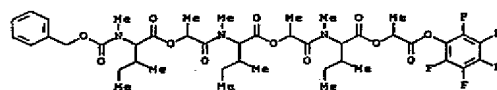
N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸第三級-ブチル



4.7 g (36.3ミリモル)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン (ヒュニッヒの塩基 (Hunig's Base)) および4.6 g (18.1ミリモル)のビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホニウム酸塩化物 (BOP-Cl) を、0℃において150 mlの塩化メチレン中の5.8 g (16.5ミリモル)のZ-L-Me Ile-D-Lac-OHおよび7.8 g (16.5ミリモル)のH-(L-Me Ile-D-Lac)<sub>2</sub>-O<sup>+</sup>-tBuの溶液に対して添加し、そしてこの混合物を4時間攪拌する。この反応溶液を水を用いて2回震盪させ、そして有機相を分離し、硫酸ナトリウムを通して脱水させた後に減圧下において濃縮する。残存する粗生成物をトルエン:酢酸メチル(5:1)溶出液を使用してシリカゲルカラム (シリカゲル 60-Merck社、粒子サイズ: 0.04から0.063 mm) に通すクロマトグラフィーにかける。10.3 g (理論値の77.4%)のN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸

#### 実施例 (11-3)

N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸ペンタフルオロフェニル



5.0 g (6.67ミリモル)のZ-(L-Me Ile-D-Lac)<sub>2</sub>-OHとともに1.23 g (6.67ミリモル)のペンタフルオロフェニルを、125 mlの無水酢酸エチル中に溶かす (不活性気体雰囲気)。1.38 g (6.67ミリモル)のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を0℃において添加し、そして攪拌をこの温度において4時間継続する。沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾過により駆除した後、この濾液を減圧下において乾燥物になるまで濃縮させ、そしてその残渣を、トルエン:酢酸エチル(10:1)の溶出液を使用して予め乾燥させてあるシリカゲルカラム (シリカゲル 60-Merck社、粒子サイズ: 0.04から0.063 mm) に通すことによるクロマトグラフィーにかける。

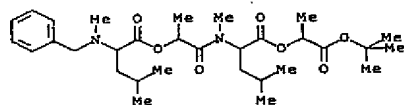
3.3 g (理論値の54%)のN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸ペンタフルオロフェニルを無色の油状物として取得する。



式(III)の出発物質

# 実施例(III-1)

N-ベンジル-N-メチル-L-ロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸第三級-ブチル



このカップリング反応は、実施例(III-1)の反応処理法に類似した方法を、以下に示す。

12.4g(40.3ミリモル)のN-ベンジル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸、

11.0g(40.3ミリモル)のN-メチル-L-ロイシル-D-乳酸エステル第三級-ブチル、

100mlの塩化メチレン、

11.5g(88.7ミリモル)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(ヒーニットの塩基)、

11.3g(44.3ミリモル)の塩酸ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスホニウム酸塩化物(BOP-Cl)、

を使用して行う。

残存する粗生成物を、トルエン：酢酸エチル(20:1)の溶出液を使用してシリカゲルカラム(シリカゲル 60-Merck社、粒子サイズ:0.04から0.063mm)に通すクロマトグラフィーにかけ

EI MS m/z (%): 472 (M<sup>+</sup>, 4): 457 (1): 428 (1): 399 (6): 100 (HNMe-CH-CH<sub>2</sub>Me, 100)

以下に示す表3において列挙される一般式(III)の化合物は、L/D/LD立体異性体の形態において類似する方法により製造することができる。

表 3

式(III)の化合物の実例

例番号	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	B	分子量(M <sup>+</sup> )
III-3	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-O-CHMe <sub>2</sub>	632 (M <sup>+</sup> , 8); 595 (M <sup>+</sup> -CHMe <sub>2</sub> , 14); 579 (M <sup>+</sup> -OCHMe <sub>2</sub> , 16); 533 (12); 477 (26); 100 (100)
III-4	-H	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-O-CHMe <sub>2</sub>	552 (M <sup>+</sup> , 2); 518 (2); 489 (M <sup>+</sup> -OCHMe <sub>2</sub> , 4); 361 (7); 100 (100)
III-5	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CHMe <sub>2</sub>	
III-6	-H	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CHMe <sub>2</sub>	

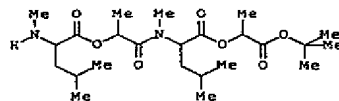
特表平7-508723 (27)

る。21.8g(理論値の96.0%)のN-ベンジル-N-メチル-L-ロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸第三級-ブチルを取得する。

EI MS m/z (%): 562 (M<sup>+</sup>, 3): 489 (M<sup>+</sup>-OCHMe<sub>2</sub>, 7): 443 (2): 387 (3): 344 (1): 190 (PhCH<sub>2</sub>-NMe-CH-CH<sub>2</sub>Me, 100): 120 (PhCH<sub>2</sub>-NMe, 31)

# 実施例(III-2)

N-メチル-L-ロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸第三級-ブチル

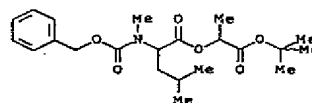


21.8g(38.7ミリモル)のBn-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-O<sup>t</sup>Buを300mlのエタノールに溶かし、そして2.2gのPd(OH)<sub>2</sub>/木炭[Pd含有量20%]の存在下において水素の取り込みが停止するまで(約2.5時間)水素化させる。この触媒を濾過により除去した後、全体の反応溶液を減圧下において濃縮する。18.3g(理論値の100%)のN-メチル-L-ロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸第三級-ブチルを取得し、そしてこれをさらに精製を伴うことなくカップリング反応に使用することができる。

式(IV)、(V)、および(VI)の出発物質

## 実施例(IV-1)

N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸第三級-ブチル



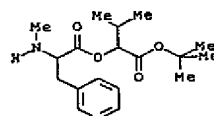
10.0g (35.8ミリモル)のN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシルを150mlのメタノールに溶かし、そして15mlの水、19.5mlの20%濃度の炭酸セシウム溶液を添加し、この混合物を室温において約1時間撹拌する。その後、各約50mlの無水ジメチルホルムアミド分注を二度添加し、そしてこの混合物を減圧下において濃縮し、そして高減圧下において乾燥させる。セシウム塩を75mlのジメチルホルムアミド中に導入させ、7.0g (35.8ミリモル)のL-2-クロロ-乳酸第三級-ブチルを添加し、そしてこの混合物を室温下において約1.8時間撹拌する。全体の反応溶液を減圧下において濃縮し、油状残液を塩化メチレン中に溶かし、そしてこの混合物を水を使用して2回蒸溜する。その後有機相を分離させ、硫酸ナトリウムを通して脱水させ、そして減圧下において濃縮する。

残存する粗生成物を、トルエン：酢酸エチル(40:1)の溶出液を使用して、シリカゲルカラム(シリカゲル 60-Merck社、粒子サイズ:0.04から0.063mm)に通すクロマトグラフィーにか

hCH<sub>2</sub>, 8.4)

## 実施例(V-1)

N-メチル-L-フェニルアラニル-D-ヒドロキシ吉草酸第三級-ブチル



N-末端脱保護化を、実施例(III-2)の反応処理法に類似する方法により、以下に示す。

10.0g (23.5ミリモル)のN-ベンジル-N-メチル-L-フェニルアラニル-D-ヒドロキシ吉草酸第三級-ブチル、

250mlのエタノール、および

1.0gのPd(OH)<sub>2</sub>/木炭[Pd含有量20%]、を用いて行う。

7.5g (理論値の95.2%)のN-メチル-L-フェニルアラニル-D-ヒドロキシ吉草酸第三級-ブチルを取得し、そしてこれはさらに精製を伴うことなくさらなる反応を行うことができる。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.80, 0.85 (2d, 6H, 2 x -CH<sub>3</sub>; J = 6.9 Hz); 1.46 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.42 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>); 2.94; 2.97 (2d, 2H, -CH<sub>2</sub>-Phe); 3.55 (m, 1H, -O-CH); 4.58 (d, 1H, -N-CH; J = 4.7 Hz); 7.18-7.25 (m, 5H, 芳香族の-H) ppm

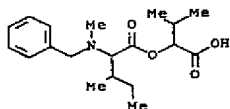
## 表 3 (続き)

物質名	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	B	物理学的データ <sup>a)</sup>
III-7	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CH <sub>2</sub> Me	563 (M <sup>+</sup> , 1); 582 (M <sup>+</sup> , 3); 505 (M <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> , 7); 469 (M <sup>+</sup> -OCH <sub>2</sub> , 6); 190 (100)
III-8	-R	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CH <sub>2</sub> Me	472 (M <sup>+</sup> , 1); 359 (11); 273 (6); 100 (100)
c)							PIB 55.6% (HPLC w/z 5%)

ける。14.4g (理論値の100%)のN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸第三級-ブチルを取得する。  
EI MS m/z (%): 407 (M<sup>+</sup>, 2); 351 (10); 234 (39); 387 (3); 344 (1); 190 (PhCH<sub>2</sub>-NMe-CH-CH<sub>2</sub>Me, 69); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

## 実施例(V-1)

N-ベンジル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ヒドロキシイソ吉草酸



C-末端加水分解を、実施例(III-2)の反応処理法に類似する方法で、以下に示す。

10.5g (26.8ミリモル)のN-ベンジル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ヒドロキシイソ吉草酸第三級-ブチル、および250mlの塩化メチレン、を用いて行う。

8.5g (理論値の94.5%)のN-ベンジル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ヒドロキシイソ吉草酸を取得し、そしてこれはさらに精製を伴うことなくさらなる反応を行うことができる。

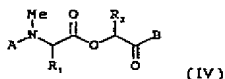
EI MS m/z (%): 335 (M<sup>+</sup>, 1); 278 (19); 190 (PhCH<sub>2</sub>-NMe-CH-CHMeCH<sub>2</sub>Me, 100); 91 (P

EX MS m/z (%): 336 (M<sup>+</sup>+2, 7); 335 (M<sup>+</sup>, 2); 262 (M<sup>+</sup>-O-CH<sub>3</sub>, 12); 188 (100); 134 (81)

以下に記載する表4、5、および6において列挙されている一般式 (I V)、(V)、および (VI) の化合物は、L-D 立体異性体の形態において類似する方法により製造することができる。

表4

一般式 (I V) の化合物の実施例

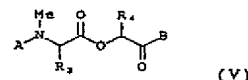


実施例番号	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	B	物理学的データ <sup>a)</sup>
IV-2	-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	
IV-3	-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-OH	
IV-4	-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	407 (M <sup>+</sup> , 7)
IV-5	-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-Me	-OH	
IV-6	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	343 (M <sup>+</sup> , 1)
IV-7	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-Me	-OH	307 (M <sup>+</sup> , 7)
IV-8	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	397 (M <sup>+</sup> , 2)
IV-9	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-Me	-OH	
IV-10	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	391 (M <sup>+</sup> , 1)
IV-11	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	495 (M <sup>+</sup> , 3)

a) FAB MS もしくは EIMS m/z (%)

表5

一般式 (V) の化合物の実施例

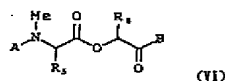


実施例番号	A	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	B	物理学的データ <sup>a)</sup>
V-2	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Ph	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	1,44 (-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 2,21 (M <sup>+</sup> , 1)
V-3	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Ph	-OH	
V-4	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	1,36 (-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 2,21 (M <sup>+</sup> , 1)
V-5	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	1,47 (-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 2,21 (M <sup>+</sup> , 1)
V-6	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-Me	-OH	

a) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) ppmで表示 各実施例においてレンジアップ

表6

一般式 (VI) の化合物の実施例



実施例番号	A	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	B	物理学的データ <sup>a)</sup>
VI-2	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	1,49 (-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 2,21 (M <sup>+</sup> , 1)
VI-3	-H	-CH <sub>2</sub> -Ph	-Me	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	1,48 (-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 2,21 (M <sup>+</sup> , 1)
VI-4	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	

a) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) ppmで表示 各実施例においてレンジアップ

国際調査報告

International application No.  
PCT/EP 93/01436

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int. Cl.<sup>5</sup> C07K 11/02; C07K 11/02; A61K 37/02; C07C 229/06  
C07C 229/18; C07D 273/00  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**  
Mnemonic classification method (classification system followed by classification symbols)  
Int. Cl.<sup>5</sup> C07K; A61K; C07C; C07D  
Documentation searched other than mnemonic classification to the extent that such documents are included in the fields searched  
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZH. ODSKYH. KHIM. volume 38, No. 6, 1968, pages 1228 - 1239, MIKHALEVA, I. I. ET AL. 'Relation between structure and biological action in a series of enniatin B and its analogs' * Page 1230, Scheme 1, compound 13 and all intermediate products leading thereto *	2-13
Y, P	J. ANTIBIOTICS, volume 45, No. 6, 1992, pages 1207 - 1215, IOMODA, M. ET AL. 'New cyclodepsipeptides, enniatins D, E and F produced by Fusarium sp. FO-1305' cited in the application * Discussion *	1, 14-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See present family name.

**D. STATEMENT OF THE INVENTOR**  
The invention described herein relates to the preparation of enniatin B and its analogs, and to the use of such compounds as intermediates in the synthesis of enniatin B and its analogs.  
The invention described herein relates to the preparation of enniatin B and its analogs, and to the use of such compounds as intermediates in the synthesis of enniatin B and its analogs.  
The invention described herein relates to the preparation of enniatin B and its analogs, and to the use of such compounds as intermediates in the synthesis of enniatin B and its analogs.

Date of the actual completion of the international search: 3 March 1994 (03.03.94)  
Date of mailing of the international search report: 18 April 1994 (18.04.94)  
Name and mailing address of the ISA: European Patent Office  
Telephone No.:  
Authorized officer:  
Telephone No.:

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1993)

国際調査報告

International application No.  
PCT/EP 93/01436

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, A, 0 382 173 (HEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 16 August 1990 * pages 3-5 *	1, 14-17
X	HELVETICA CHIMICA ACTA, volume 46, 1963, pages 927-935 PLATTNER, P. A. ET AL. 'Synthesen in der Depsipeptid-Reihe' * page 1716; experimental part *	3-13
X	HELVETICA CHIMICA ACTA, volume 46, 1963, pages 1715 - 1720, QUITT, P. ET AL. 'Synthesen in der Depsipeptid-Reihe' cited in the application * page 1716; experimental part *	3-13
X	TETRAHEDRON LETTERS, volume 2, 1971, pages 159 - 162 DYCHINNIKOV, Y. ET AL. 'The synthesis and some properties of Beauvericin' * page 160 *	3-13
X	AGRIC. BIO. CHEM. volume 43, No. 5, 1979, pages 1079 - 1083, KAWAKURA, M. ET AL. 'Synthesis of Beauvericin and its two homologs, Enniatin C and Beauvericinolide' * Scheme 1; experimental part *	3-13
X	CHEM. BER. volume 101, 1968, pages 1532 - 1539 LOSSE, G. & RAUE, H. 'Synthese von Stereoisomeren des Enniatins B' * page 1533; pages 1535 - 1539 *	3-13

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1993)



